

***DICTAMNUS ALBUS*'UN DERMATİT YAPICI
ETKİLERİNİN DENEY HAYVANLARI
ÜZERİNDE İNCELENMESİ**

Biolog Rana BEİS

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca
Farmakoloji Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

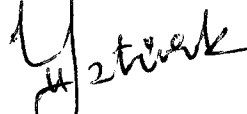
Danışman: Prof.Dr. Yusuf ÖZTÜRK

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
DOKÜMAN YÖNETİM SİSTEMİ


Şubat - 1995

Rana BEİS'in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "DICTAMNUS ALBUS'UN DERMATİT YAPICI ETKİLERİNİN DENEY HAYVANLARI ÜZERİNDE İNCELENMESİ" başlıklı bu çalışma jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

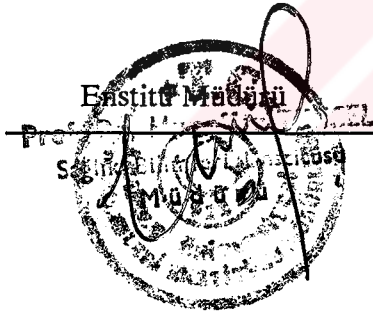
14/02/1996

Üye: Prof.Dr. Yusuf ÖZTÜRK 

Üye: Prof.Dr. Melin ALTAN 

Üye: Doç.Dr. İpek CİNGİ 

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 06.02.95 gün ve08. sayılı kararıyla onaylanmıştır.



ÖZET

Fitofotodermatite yolaçtığı bildirilen *Dictamnus albus*'un bazı etkileri çeşitli deneysel modeller kullanılarak bu çalışmada araştırılmıştır. Kobaylarda deri üzerine uygulanan sulu ve alkollü maserelerin dermatit yapıcı etkisi farkedilmiştir. Formalin ile oluşturulan sıçan pençe ödeminin sulu masereler tarafından arttırıldığı ve sulu maserelerin ödem oluşturucu etkinliğinin olduğu gözlenmiştir. Histolojik çalışmalar deri içine uygulanan maserelerin önemli ölçüde mast hücresi aktivasyonuna neden olmadığını ve daha çok lökosit infiltrasyonuna yol açtığını göstermektedir. Kobay ileumunda sulu maserelerin kastırıcı etkisi gözlenmiş ve bu etki histamin ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Ayrıca histamin antagonist ve liberatörleri ile yapılan deneylerde bu kastırıcı etkinin oluşmasında endojen histaminin önemli bir rolünün olmadığı anlaşılmaktadır. Bunu yanısıra, "Tail-flick" testi kullanılarak maserelerin aljezik ya da analjezik bir etkisinin olmadığı ve fare yüzme testi kullanılarak sedatif etkilerinin olduğu kanıtlanmıştır. Akut letal toksisite testlerinde ise *D.albus*'tan hazırlanan maserelerin toksisitesinin çok düşük olduğu gösterilmiştir. Yine bu testlerde sedatif etkinin varlığı doğrulanmıştır. Tüm bu bulgular değerlendirildiğinde bu bitkinin fotodermatit yapıcı etkisinde histaminin önemli bir rolünün olmadığı sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

In the present study, certain effects of *D.albus*, which has been previously reported to cause phytophotodermatitis, were investigated using various experimental models. Dermatitis forming effects of *D.albus* were noticed following the application of its aqueous and ethanolic macerates into the skin of guinea-pigs. It was also observed that formalin-induced rat paw oedema is enhanced by the aqueous macerates and that they possess oedema forming activities. Histological studies revealed that, by applying into the skin of guinea-pigs, the macerates of *D.albus* do not cause a significant activation of mast cells, and rather, induce a leucocytes infiltration. Contractile effects of the aqueous macerates were observed in the guinea pig ileum and these effects were investigated by comparing with those of histamine. Furthermore, by using the antagonists of histamine and histamine liberating agent, it was delineated that endogenous histamine may not play an important role in the development of then contractile effects. In addition, it was demonstrated that the macerates of *D.albus* have no algesic or analgesic properties in the "Tail-Flick" experiments and possess sedative properties in the swimming test of mice. Acute lethal toxicity tests indicated very low toxicity in the macerates prepared from *D.albus*. Also, the presence of sedative effects was confirmed during this test. Taking into the consideration all the findings obtained, it was concluded that endogenous histamine may not have an important role in the photodermatitis producing effect of the plant.

Değerli fikir ve eleştirileri ile çalışmamın gerçekleşmesini sağlayan danışmanım Prof. Dr. Yusuf Öztürk'e,

Çalışmalarım sırasında Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi'nin tüm olanaklarından yararlanmamı sağlayan, ilgi ve desteğini esirgemeyen Merkez Müdürü Prof. Dr. Hüsnü Can Başer'e,

Çalışmalarım süresince bilgi ve yardımlarını benden esirgemeyen Prof. Dr. Neşe Tuncel'e, Doç. Dr. M.İpek Cingi ve Doç. Dr. Kevser Erol'a, Y.Doç. Dr. Kubilay Uzuner ve Araş. Gör. Yasemin Aydın'a

Histolojik çalışmalarımı Osmangazi Üniv. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim dalında gerçekleştirmemde yardımcı olan Doç. Dr. Firdevs Gürer ve Araş.gör. Murat Erçakır'a,

Deneysel çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Araş. Gör. Süleyman Aydın'a ve Araş. Gör. Tuba Herekman'a,

ve

Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi'ndeki tüm çalışma arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar	Açıklamalar
IgA	İmmünglobulin A
IgD	İmmünglobulin D
IgE	İmmünglobulin E
IgG	İmmünglobulin G
IgM	İmmünglobulin M
SRS-A	Anafilaksinin Yavaş Etkiyen Maddesi (= Slow Reacting Substance of Anaphylaxis)
ECF-A	Eozinofil Kemotaktik Faktör
NCF	Nötrofil Kemotaktik Faktör
PAF	Trombosit aktive edici faktör
PG	Prostoglandin
LT	Lökotrien
Tx A ²	Tromboxan A ²
HETE	Hidroksieikozatetraenoik asitler
TDH, TD	T- Geç Tip Aşırı Duyarlılık (= T- Delayed type of Hypersensitivity)
MIF	Makrofaj Göçünü İnhibe Edici Faktör
LIF	Leucocyte Migration Inhibitory Factor
MAF	Macrophage Arming Factor
SMAF	Spesific Macrophage Arming Factor
SL	Seskiterpen laktonlar
5-, 8- MOP	5-, 8- Metoksipsoralen
RN1	D. albus sulu yaprak maseresi
RN9	D. albus sulu meyva maseresi
RN3	D. albus %50 alkol yaprak maseresi
RN5	D. albus %50 alkol meyva maseresi
SF	Serum Fizyolojik
DNCB	Dinitroklorobenzen
H.E.	Hematoksilen-eozin
T.B.	Toluidin Blue

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. IgE nin aracılık ettiği immünolojik olaylar	8
Şekil 2.2. Fotosentizasyon olayının mekanizması	41
Şekil 4.1. Farelerde yüzme testi sonuçları	58
Şekil 4.2. Kontrol (üst resim) ve %95 lik alkolün (alt resim) deri üzerine etkileri.	60
Şekil 4.3. DNCB (üst resim) ve RN3 ün (alt resim) deri üzerine etkileri.	61
Şekil 4.4. RN5 (üst resim) ve RN9 un (alt resim) deri üzerindeki etkileri görülmektedir.	62
Şekil 4.5. Farelerde "Tail-Flick" sonuçları	64
Şekil 4.6. Kobay ileumunda RN1 ve RN9'un kastırıcı etkisi üzerine klorfeniraminin etkisi (Klorfeniramin 2×10^{-6} g/L)	67
Şekil 4.7. Kobay ileumunda histaminin kastırıcı etkisi üzerine klorfeniraminin etkisi (Klorfeniramin 2×10^{-6} g/L)	68
Şekil 4.8. Kobay ileumunda RN1'in kastırıcı etkisi üzerine ketotifenin etkisi (Ketotifen I: 3.09×10^{-4} g/L ve ketotifen II: 3.09×10^{-6} g/L)	69
Şekil 4.9. Kobay ileumunda RN9'in kastırıcı etkisi üzerine ketotifenin etkisi (Ketotifen I: 3.09×10^{-4} g/L ve ketotifen II: 3.09×10^{-6})	70
Şekil 4.10. Kobay ileumunda histaminin kastırıcı etkisi üzerine ketotifenin etkisi (Ketotifen I: 3.09×10^{-4} g/L ve ketotifen II: 3.09×10^{-6})	71
Şekil 4.11. Kobay ileumunda RN1 ve RN9'un kastırıcı etkisi üzerine 48/80 maddesinin etkisi (48/80 Maddesi: 3×10^{-2} mg/L)	72
Şekil 4.12. Etilalkol (%96)- 24.saat- Hipodermiste eksudatif formda inflamasyonu (polimorf nükleer hücre infiltrasyonu -PMN-) görülmektedir. H.E.X132 (üst resim) Etilalkol (%96)- 48. saat- Dermiste normal yapı görülmektedir (alt resim)	75
Şekil 4.13. RN9- 24. saat- Hipodermiste eksudatif formda inflamasyonu (polimorf nükleer hücre infiltrasyonu -PMN-) görülmektedir. H.E.X132 (üst resim) RN9- 48. saat - Normal epidermis ve dermis yapısı görülmektedir (alt resim)	76
Şekil 4.14. SF- 24. saat Normal epidermis ve dermis yapısı görülmektedir. H.E. X	77

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Oluş mekanizmalarına göre aşırı duyarlık tepkimelerinin sınıflandırılması	6
Tablo 2.2. En çok fitofotodermatit yapan bitkiler	48
Tablo 4.1. Akut letal toksisite sonuçları	57
Tablo 4.2. Kobaylarda deri testi sonuçları	59
Tablo 4.3. Sıçan pençe ödemi testi sonuçları	65
Tablo 4.4. Maksimum Kasılma Cevaplarında % İnhibisyon Değerleri	73



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Özet	i
Summary	ii
Teşekkür	iii
Kısaltmalar Dizini	iv
Sekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. <i>Dictamnus albus</i> hakkında genel bilgiler	2
2.1.1. <i>D.albus</i> hakkında farmakognozik bilgiler	2
2.1.2. <i>D.albus</i> hakkında farmakolojik ve toksikolojik bilgiler	2
2.2. Allerjik reaksiyonlar hakkında genel bilgi	4
2.2.1. İmmünolojik yönden allerjik reaksiyonlar	4
2.2.1.1. Tip I aşırı duyarlılık	7
2.2.1.2. Tip II aşırı duyarlılık	13
2.2.1.3. Tip III aşırı duyarlılık	15
2.2.1.4. Tip IV hücresele aşırı duyarlılık reaksiyonları	18
2.2.2. Klinik yönden allerjik reaksiyonlar	22
2.3. Kontakt dermatit	24
2.3.1. Kontakt dermatitin fizyolojisi	24
2.3.1.1. İritan kontakt dermatit	24
2.3.1.2. Allerjik kontakt dermatit	27
2.3.2. Kontakt dermatitin histopatolojisi	29
2.3.3. Kontakt dermatite neden olan ilaç ve maddeler	30
2.4. Foto-dermatit	39
2.4.1. Foto-dermatitin tanımı	39
2.4.2. Foto-dermatitin histopatolojisi	40
2.4.2.1. Fototoksik dermatitler	42
2.4.2.2. Fotoallerjik dermatitler	44
2.4.3. Foto-dermatite neden olan ilaç ve maddeler	45
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	51
3.1. Kullanılan kimyasal madde ve aletler	51
3.2. Bitkisel materyal	51
3.3. Hayvanlar	52
3.4. Farelerde akut letal toksisite	52
3.5. Farelerde yüzme dayanıklılık testi	52
3.6. Tail-Flick testi	53
3.7. Kontakt dermatit testi	53

3.8. Pence ödem testi	54
3.9. İzole organ banyosu deneyleri	54
3.10. Histolojik deneyler	54
4. SONUÇLAR	56
4.1. Akut letal toksisite	56
4.2. Farelerde yüzme testi sonuçları	56
4.3. Kontakt dermatit deney sonuçları	56
4.4. Farelerde Tail-Flick testi sonuçları	63
4.5. Sıçanlarda pençe ödem testi sonuçları	63
4.6. İzole organ banyosu sonuçları	66
4.7. Histolojik deney sonuçları	74
5. TARTIŞMA	78
KAYNAKLAR	80



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanoğlu geçmişten günümüze kadar bitkileri çok çeşitli amaçlarla kullanmıştır. Birçok bitkiden çeşitli ilaçlar elde edip bunları pekçok hastalığı tedavi etmek için kullanmıştır. Doğada yabani ve evcil hayvanlar da içgüdüsel olarak aynı amaçla bitkileri kullanırlar. Örneğin, ateşli aslanların Mandragora, gözü ağrıyan kırlanıların Chelidonium'dan yararlandıkları ve yaban keçilerinin zehirli ok yaralarını iyi etmek için Dictamnus yedikleri ve yaralarını bununla rttikleri görülmüştür. Ancak bunun yanında bitkiler zehirlenme, ölümler ve buna benzer birçok rahatsızlıklarıda yol açmışlardır.

Son yıllarda, akne, ekzama, psoriasis ve vitiligo gibi yaygın deri hastalıklarının tedavisinde sadece birkaç ilaç uygulanabilmektedir. Kullanılan bu ilaçlar arasında çeşitli bitkilerden elde edilen maddelerde bulunmaktadır. Bunlar, furokumarin ve psoralen benzeri maddelerdir.

Bu tür maddeleri içeren bitkilerle temas edildiğinde, kontakt dermatit, fotodermatit, fitodermatit gibi deri lezyonlarına sebep olmaktadır. Kontakt dermatit yapan bir bitkiyle temas sonucu deride, kaşıntı yama kızarma, vezikül, papül teşekkül etmektedir.

Fitofotodermatitler, genellikle furokumarin içeren bitkilere güneş işığı varlığında temas edildiğinde meydana gelir. Ayrıca, bu bitkilerle hazırlanan çeşitli parfüm, kolanya ve merhem gibi kozmetiklerle temas yada bunları kullandıktan sonra güneş işığına maruz kalma sonucu fitofotodermatitler oluşmaktadır.

Dictamnus albus ' unda deri ile temas ettiğinde kontakt dermatit meydana getirdiği ve pigment artışına neden olduğu bilinmektedir. Bu alışmamızda, *Dictamnus albus* ' un kontakt dermatit yapıcı etkisi deney hayvanları üzerinde araştırılmaya çalışılmıştır. Ayrıca, başka dokular üzerindeki etkileri de araştırılmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Dictamnus albus* Hakkında Genel Bilgiler

2.1.1. *D. albus* hakkında farmakognozik bilgiler

Dictamnus albus, Rutaceae familyasına ait çok yıllık bir bitkidir. Halk arasında Gazel otu, Geyik otu, Girit otu olarak adlandırılan çalılık bir bitkidir. Gövdeleri otsu veya odunsudur. 40-80 cm uzunluğundadır. Çiçekler pembe, koyu kırmızı damarlı, nadiren beyaz, gösterişli salkım halinde bulunur. Mayıs-Haziran aylarında çiçek açar. Bitkinin bütünü fena kokulu ve acı taddadır (1, 2).

Bitki oldukça yaygın olarak yetişmektedir. Avrupada park ve bahçelerde süs bitkisi olarak kullanılır. Türkiye'de Zonguldak Karabük, Amasya, Trabzon (300 m yükseltide), Isparta Eğridir, Hatay, Samsun yörelerinde rastlanmaktadır. Yabancı literatürlerdeki habitatları ise Fransa, Almanya, İspanya, Avusturya, İtalya ve Anadolu'dur (1).

Çiçek, yaprak ve meyvalar diktamin alkaloidi ve eterik yağ içerir. Bunun terkibine anetol girer. Yapraklar; rutin, kumarin, ve flavonlar, sapsar; psoralen ve ksantotoksin, köklerde diktaminin alkaloidi (%10 kadar) ve skimianin, bir diktaminolaktin, çeşitli lakton karışımları, acı madde, saponinler, eterik yağ, sakızlı maddeler v.s. içerir. Tohum yalnızca diktamin alkaloidi ihtiva eder (2). Çiçeklenmiş yapraklı dallardan elde edilen uçucu yağda diktagimin, fenikulin, metilçavikol ve trans-anetol ana bileşenler olarak belirlenmiştir. (3).

Beyaz çiçek varyeteleri limon kokusuna sahipler, pembe çiçekler daha kokulu fakat limon kokusu daha az olup badem ve vanilya kokusu eklidir (4). Çiçek salkımı, "sıcak bir yaz gecesinde bir kibritle tutuşturulabilecek kadar" yağ bezleri ile kaplıdır (5).

2.1.2. *D. albus* hakkında farmakolojik ve toksikolojik bilgiler

Literatürlerde allerjen olduğu ve fotosensitizasyon yaptığı bildirilen pek çok bitkiye rastlanmaktadır. Bu bitkiler çeşitli nedenlerle insanlarda allerjik reaksiyonlar meydana getirirler. *Dictamnus albus*'la ilgili literatürlere göre, bitki elle tutulduğunda ağırlı yanıklara neden olmaktadır (1, 5).

D. albus deri iritasyonuna neden olmaktadır. Deri iritasyonunun nedeni fotosensitizasyon yapan bir maddedir. (6). Ancak sadece bitki ile temas fotosensitizasyon meydana getirmemektedir. Temasla birlikte güneş ışığının olması ayrı bir önem taşımaktadır. *D. albus* ile yapılan çalışmalarda deride döküntüler, kızarıklık, nadiren kaşıntı, zaman zaman küçük su toplu kabarcıklar meydana geldiği gözlenmiştir. Oluşan kabarcıklar zamanla içe çöker, eritem hafifler, dikkat çekecek derecede pigment artışı ya da lekelenme haftalarca hatta aylarca devam eder.

D. albus veya Rutaceae familyasından bir bitki ile temas ettikten sonra 24 saat içerisinde deride eritem meydana gelir. Bunun hafif fakat fark edilebilir öznel semptomları, kaşıntı, yanma, ve diğer sıkıntılardır. Kontakt dermatitin hafif formlarında eritem tek başına gözlenebilir ya da yalnızca residual hiperpigmentasyon olabilir. Hastalığın ağır lezyonlu durumlarında residualin

merkezinde renksiz bölgelerde hipopigmentasyon görülür. Güneş ışığına maruz kalmış bölgelerde şiddetli lezyonlar bir kez görülür, tekrar maruz kalındığında yeniden gelişmez. Yapılan çalışmalar ve gözlenen hasta bulguları sonucu fotosensitizasyona neden olan etken maddenin çoğunun tohum kabuğunda olduğu ileri sürülmektedir.

D. albus ile meydana gelen kontakt dermatit olaylarında dikkat çeken hususlardan biride, temasın aşırı sıcak bir günde, güneş ışığına maruz kalarak ve derinin terli olduğu bir zamanda meydana gelmiş olmasıdır. Güneş ışığı ve nemli bir deri bu olayı hızlandırmaktadır. Bu koşullar olmadan pek fazla bir etkisi olmamaktadır (5, 6).

Fotosensitizasyon dışında da bitkinin kullanım alanları bildirilmektedir. Yaban keçilerinin zehirli okyaralarını iyi etmek için *Dictamnus* yedikleri ve yaralarını bununla örttükleri görülmüştür . Halk arasında kök kabukları idrar söktürücü, terletici ve sinirleri teskin edici olarak kullanılmaktadır (7, 2).

Türkiye’de yetişmekte olan ve tedavi amacı ile kullanılan pek çok bitki bulunmaktadır. İnsanlar önemli hastalıklarında şifalı otlarla tedavi edebilmişlerdir. Bu bitkilerin bazıları toksik, bazılarıda toksik olmamasına rağmen kullanılan dozun iyi ayarlanmamasından dolayı zehirlenmelere yada çeşitli rahatsızlıklara neden olmaktadır. Bitkilerle zehirlenmeler; halk hekimliğinde kullanma, doz, bitki veya meyvanın çocuklar tarafından yenmesi yada yanlış kullanım sonucu meydana gelmektedir (7, 8).

Bitkilerin çoğu meyve ve kabuklu meyvelerinde bulunan aktif toksik kısımlarıyla zehirlenmelere neden olmaktadır. Buna karşılık birçok diğer kısımlarıyla ya da tüm bitki olarak toksiktirler. Dikenleri yada keskin kenarları, yapraklarıyla mekanik olarak, özellikle ciltte iritasyon şeklinde toksik etkilere yol açmaktadırlar (8).

Fitofotodermatitis, bitkilerle temas sonucu deride çeşitli lezyonların meydana gelmesidir. Bitki literatürlerine baktığımızda *D. albus*’un çıplak elle tutulduğunda ağrılı yanıklar ve lezyonlar meydana getirdiği bildirilmiştir (1, 6).

D. albus'un toksikolojisi hakkında fazla bilgi olmamasına rağmen bitki ile temas eden kişilerin derisinde 24 saat içerisinde kabarma ve kızarıklık meydana geldiğine yine bu literatürlerde değinilmektedir. Meydana gelen kızarıklık ve kabarmalardan daha sonra su toplu nohut büyüklüğünde kabarıklıklar meydana gelmektedir. Bu kabarıklıklar bir-iki gün sonra birleşerek büyümektedir. Kabarıklıklar geçtikten sonra derinin kızarıklığı uzun süre devam etmektedir. Deri koyu bir renk almakta ve hiperpigmentasyon görülmektedir.

Fotosensitizasyon, sadece *D.albus* ile temasla değil aynı zamanda güneş ışığının etkisiyle gerçekleşmektedir. Görülen ve literatürlere geçen vakalarda, hastalar genelde çok sıcak bir günde, güneş altında ve terli olarak *D.albus* ile temas etmişlerdir. Temastan 18-24 saat sonra kontakt dermatit meydana gelmiştir (5, 6).

2.2. Allerjik Reaksiyonlar Hakkında Genel Bilgiler

2.2.1. İmmünolojik Yönden Allerjik Reaksiyonlar

İnsan vücudu, doku ve organlara zarar veren her türlü organizma ve toksinlere karşı direnç gösterme kapasitesine sahiptir. Bu kapasite immünoloji olarak adlandırılır (9). Antijen (immünojen) niteliğindeki maddelere karşı, organizmanın yararına olur ve organizmaya o antijen maddelerine (özellikle antijen olarak mikrop antijenleri söz konusu olduğunda o mikroplara) karşı direnç kazandırıyor o tepkimeye bağışıklık adı verilmektedir. Bunun aksine, organizmada antijen niteliğindeki maddelere karşı oluşan bağışık yanıt, yarar yerine bazı doku incinmelerinin ve hastalıkların ortaya çıkması ile organizmaya zarar verici nitelikte olursa bu tür tepkimelere aşırı duyarlılık = allerjik tepkimeler yada kısaca "allerji" denilmektedir (10, 11).

Çoğu yabancı madde immün cevap oluşturacak bir allerjen potansiyeline sahiptir. Birçok sentetik ve doğal kökenli kimyasal maddeler allerjen olarak bilinmektedir. Doğal, kompleks organik maddeler, özellikle proteinler, antikor aracılı allerji, basit organik, inorganik kimyasallar ve metaller daha sıklıkla T hücresi aracılı allerji nedenidirler. Bazı durumlarda aynı allerjen birden fazla allerji tipini oluşturabilmektedir. Allerjenin etkisi, inhalasyon, yeme, enjeksiyon yada deriyle temas sonucu oluşur (12). Allerji, ilaç ile ilk temasta meydana gelmez. Organizmaya girdiklerinde tek başlarına bağışık yanıt oluşturmayan fakat kendilerine karşı oluşmuş bağışık yanıt ürünleri ile tepkimeye girebilen küçük molekül maddeler belirlenmiştir ve bunlar "hapten" olarak isimlendirilmektedirler. Haptenler büyük bir taşıyıcı moleküle (protein gibi) bağlanırsa bağışık yanıt oluşturma özelliğini kazanır. Bağlandığı protein ise taşıyıcı görev üstlenir. Organizmada bağışık yanıt oluşturan maddelerin çoğu haptendir. Haptenler organizmada endojen proteinlerle birleştikten sonra, kendilerine özgü antikorlar oluşur. Çok farklı ve çeşitli sayıda antikor meydana gelmektedir. Böylece her antijene özgü bir antikor oluşmaktadır (13, 14).

Aşırı duyarlılık oluşturma yeteneğindeki antijenlere "allerjen" adı da verilir. Bir canlıda bağışık sistemin harekete geçmesi, organizmaya antijenin girmesi ve ilgili bağışık yanıt hücrelerinin onu tanımaları ile başlar (14). Allerjik reaksiyon, doku mast hücreleri ile kan bazofilleri üzerindeki spesifik reseptörlere antijen - antikor kompleksinin bağlanması ile tetiklenir. Mast hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanan antijen ve antikor bu hücreleri aktive ederler ve enflamasyona neden olan mediatörlerin salınımına neden olur. Bu reaksiyon sonucu açığa çıkan mediatörler, histamin, bradikinin, serotonin, prostoglandinler, lökotrienler, nötrofil kemotaktik faktör, vb. olduğu belirlenmiştir (15).

Bazı allerji tipleri herkeste görülebilir, bazıları ise ancak özgün bir allerjik eğilimi olan kimselerde görülür (16). Bir birey evvelce duyarlılaştırılmış ise antijenle daha sonraki teması bağışıklığı artırdığı gibi doku hasarına neden olan reaksiyonları da doğurmaktadır. Bunlara aşırı duyarlılık reaksiyonları denir (10).

Antikorlara bağımlı aşırı duyarlılık tepkimelerine bazen kullanıldığı şekilde erken "aşırı duyarlılık tepkimeleri", hücresele aşırı duyarlılık tepkimelerine de "geç aşırı duyarlılık tepkimeleri" adı da verilmektedir. Buradaki erken-geç sözcükleri antijenin organizmaya girmesi ile tepkimenin ortaya çıkması arasındaki zamanı kastetmektedir. Ne kadar zamanın erken, ne kadarının geç sınırları içinde sayılacağı konusunda çıkan tartışmalar ve antijenin verilmesinden sonra tepkimelerin ortaya çıkış süresinin bu tepkimelerin tüm özelliklerini tanımlayamamaları olgusu bugün aşırı duyarlılık tepkimelerinin değişik şekilde sınıflandırılma çabalarını hızlandırmıştır. Bu sınıflandırmalardan birisi Gell ve Coombs'un oluş mekanizmalarına dayalı olarak yaptıkları sınıflandırmadır (Tablo 2.1.).

İmmünolojik yönden bir diğer sınıflandırma da ise allerjik reaksiyonlar dört tipe ayrılırlar. Bu tipler ve karşılıkları şöyledir:

Tip I Reaksiyonlar: Anafilaktik Reaksiyonlar

Tip II Reaksiyonlar: Sitotoksik Reaksiyonlar

Tip III Reaksiyonlar: Toksik immün kompleks çökmesine bağılı reaksiyonlar

Tip IV Reaksiyonlar: Hücre aracılığı ile olan (hücre aracılı) reaksiyonlar yada gecikmiş reaksiyonlar.

Allerjik reaksiyonlar birbirlerine benzerler ve bazı durumlarda ayırt edilmeleri güç olur. Örneğin Tip II ve Tip III reaksiyonlar kompleman aracılığı ile oluştuğundan birbirlerine çok benzerler ve ayırt edilmeleri güçtür (16).

Tablo 2.1. Oluş mekanizmalarına göre aşırı duyarlık tepkimelerinin sınıflandırılması (10).

AŞIRI DUYARLILIK TEPKİMELERİ

Antikorlara Bağımlı Olan Aşırı Duyarlılık Tepkimeleri

Tip 1

Genel Sistemik Anafilaksi

- Atopik allerjiler
- Deri anafilaksisi
- İlaç allerjileri

Hücrel Aşırı duyarlılık Tepkimeleri (Geç tip)

- Tübetkulin D.
- Bakteri, virüs, mantar allerjileri
- Doku atılması T.

Tip 2

Sitotoksik Tip Aşırı Duyarlılık

- Anti Rh ve diğer kan grubu uyumsuzluk tepkimeleri

Tip 3

Antijen - Antikor Bileşiği ve Komplemanın Katılması ile Oluşan Aşırı Duyarlılık.

- Arthus reaksiyonu
- Serum hastalığı
- İmmün kompleks hastalığı

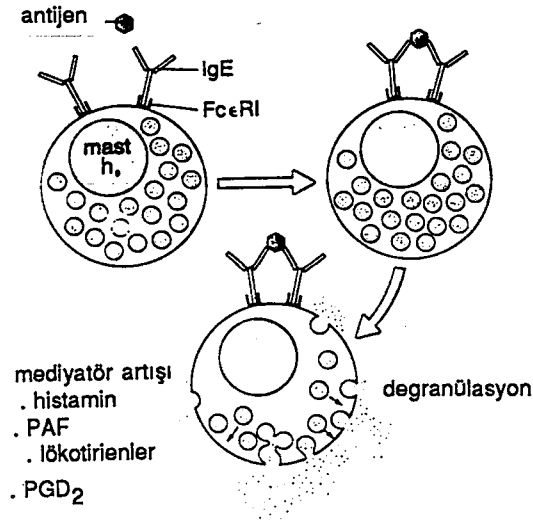
2.2.1.1. TİP I (Hemen oluşan (immediate) tipte) REAKSİYONLAR

Bu reaksiyonların oluşumunda immüoglobulin E (IgE) türü antikorlar rol oynamaktadır. Tip I reaksiyon yani anafilaksi, atopik egzama, ürtiker, saman nezlesi, astım gibi atopik allerji olaylarını kapsayan reaksiyon şeklidir (16). Anafilaksi ve atopiye bağlı tepkimelerde, verilen antijenlere karşı oluşan IgE antikorları, kan dolaşımı ve dokulardaki mast hücreleri ve bazofillerin zarındaki Fc kısımları ile birleşirler. Hücreye yapışık durumdaki bu antikorların Fab kısımları yeniden girecek antijenlerle birleşmek üzere serbesttir. İleride organizmaya yeniden giren antijenleri ile birleşirler ve yapışık oldukları hücreleri uyararak histamin, serotonin v.b. gibi bazı ara maddelerin salınmasına neden olurlar (16, 10).

Anafilaksi deyimi, latince ana = karşı yada karşıt ve phylaxis = korumak, saklamak sözlerinin birleşmesinden oluşur. Anafilaksi deneyleri ilk olarak köpeklerle yapılmıştır. Bu hayvanlara, yinelenen enjeksiyonlarla protein yapısındaki maddeler sürekli olarak birkaç hafta verildiğinde hayvanlarda bu maddelere karşı bağışıklık oluşması beklenirken belli bir süre sonunda yapılan enjeksiyondan sonra hayvanın bir iki dakika içinde çarpıcı belirtilerle öldüğünün görülmesi, olayın korunmaya karşıt bir olay olduğunu ortaya koymuş ve bu olaya "anafilaksi" (korunmasızlık) adı verilmiştir (10).

IgE molekülleri, mast hücreleri, bazofil lökositler, eozinofiller, lökositler ve polimorfonükleer lökositlerin membranları üzerindeki IgE reseptörlerine, yani yüksek afiniteli "FcRI reseptörlerine" bağlanmaktadır (17, 12). IgE'nin reseptörü ile bağlanması hücreyi aktive edip allerjen mediyatörlerin salınmasına neden olmaz. Ancak hücreye tespit edilmiş iki komşu IgE molekülüne bi veya polivalent antijenlerin, arada köprü oluşturacak şekilde bağlanması IgE reseptörleri aracılığı ile hücreyi aktive eder ve salıverme olayını başlatır (15, 18).

Allerjenin mukoza ile ilk temasından sonra, IgE üretilmesinden önce ve aynı allerjen ile ikinci teması takiben oluşan allerjik reaksiyonlara kadar pekçok karmaşık olayın gerçekleştiği belirtilmektedir. Antijen, BE hücrelerini, T hücrelerinin yardımıyla spesifik IgE üretebilmesi için uyarır. Antijene spesifik bu IgE'ler mast hücreleri üzerindeki Fc reseptörleri aracılığı ile sensitizasyon oluşturur. Antijen tekrar uyarılmış mast hücrelerine geldiğinde IgE ile çapraz bağlanma yaparak hücrenin degranülasyona uğramasını sağlar ve Tip I aşırı duyarlılığa neden olan mediatörlerin açığa çıkmasını sağlar.



Şekil 2.1. IgE nin aracılık ettiği immünolojik olaylar (12)

Atopi ya da atopik allerji adı da verilen bir çeşit lokal ve erken tip allerji insanların hemen %10'unda bulunur. Burada spontan bir allerji söz konusudur. Yani, bu kimselerin duyarlı oldukları antijen ile önceden temas ettikleri bilinmez. Aynı zamanda bu çeşit allerji kalıtsal bir zemin üzerinde oluşur. Bu kişilerin çok yakın akrabalarında aynı ya da başka allerjenlere karşı benzer allerjik durumlar vardır. Bu allerji genellikle çeşitli polenler, hayvan tüyleri, ev tozları ve süt, yumurta, deniz ürünleri, çilek gibi besinlere karşı oluşur. Atopi olayında yer alan antikorlar insanlarda IgE türünden olup, olayın oluşmasında hücreler tarafından salınan histamin ve SRS - A (yavaş etkiyen madde) rol alır (10, 12).

Anaflaktik reaksiyona benzer bir ilaç reaksiyonunda "Anaflaktoid reaksiyonu" dur. Bu reaksiyon immünolojik bir temele dayanmaz. İlacın veya kimyasal maddenin direkt etkisine bağlı olarak mast hücrelerinden histamin ve benzeri mediatörlerin salınımına bağlı bir reaksiyondur. Genellikle i.v. enjeksiyon sırasında ortaya çıkmaktadır. Radyoopak maddeler, organik ilaçlar, morfin, tiopental, d-tübokurarin ve organik arsenik, antimon bileşiklerinin bu tür maddelerden olduğu belirtilmiştir (16).

Antijen-antikor birleşmesinin, mast hücresi ve bazofil lokositlerin membranından kalsiyum geçişini artırdığı gösterilmiştir. Hücre içine giren kalsiyum, parsiyal ekzositozla histamin ve heparinin granüller halinde hücre dışına atılmasına neden olmaktadır. Bu maddelerle birlikte lipid mediatörleri olarak adlandırılan maddelerde salınmaktadır. Lipid mediatörlerinin üç sınıfı aktive olmuş mast hücreleri tarafından sentez edilmektedir. Sentez olaylarının hepsi fosfolipaz A₂'nin açığa çıkardığı prekürsör fosfolipidlerin hareketi ile olmaktadır. Bu fosfolipidler membranlarda veya yağ dokularında depolanır. Lipid mediatörlerinin 3 sınıfı şöyledir:

1- İlk mast hücresi lipid mediatörü prostoglandin D₂ (PGD₂) olarak tanımlanmıştır. Açığa çıkan PGD₂, düz kas hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanır ve vazodilatör ve bronkokonstriktör etki gösterir. Bununla birlikte astmatik bronkokonstriksiyon sırasında açığa çıkarılmaktadır. PGD₂, enzimlerin seri reaksiyonlarıyla fosfolipidlerden türeyen arakidonik asitten sentezlenir.

Diğer prostoglandinler gibi, PGD₂'nin sentezi siklooksijenaz enzimine bağlıdır. PGD₂ sentezi aspirin ya da non-steroidal anti-enflamatuar ajanlar gibi siklooksijenaz inhibitörleri ile önlenir.

2- Mast hücresinde arakidonik asitten türeyen ikinci mediatör sınıfı lökotrienlerdir. Mast hücresi, 5-lipoksijenaz ve diğer enzimler aracılığı ile arakidonik asidi üç ana lökotriene (LT) dönüştürür. Bunlar LTC₄, LTD₄, LTE₄'dür.

Mast hücrelerinden türeyen bu lökotrienler, düz kas hücreleri üzerindeki PGD₂'nin bağlandığından daha farklı spesifik reseptörlere bağlanırlar ve uzun süreli bronkokonstriksiyona neden olurlar. Bu lökotrienler deriye enjekte edildiği zaman karakteristik yanma ve kaşınma reaksiyonuna neden olur. LTC₄, LTD₄, LTE₄ birlikte, "anaflaksin yavaş salınan maddesi" (SRS-A: Slow reacting substance of anaphylaxis) olarak bilinen SRS-A'yı oluşturduğu belirlenmiştir.

Günümüzde bu lökotrienlerin, astmatik bronkokonstriksiyonun esas mediatörü olduğu düşünülmektedir. Salıverilen histamin ve onun etkilerini taklit eden lökotrienler, damarlarda vazodilatasyon, kapiller permabilitesinin artması, bronkospazm ve kan basıncı düşmesi gibi reaksiyonlara neden olurlar.

3- Üçüncü lipid mediatörü, bazofiller ve belki de mast hücresinde üretilen "platelet-activating factor" (PAF)'dır. PAF, fosfolipidlerden türeyen lizogliseril eter fosforilkolinin asilasyonu ile sentezlenir. PAF, eter bağı olan suda çözünür bir fosfolipiddir. Trombositlerin agregasyonuna, granül içeriklerini salıvermelerine ve Tx A₂ salıvermelerine neden olur.

PAF, platelet içeren çeşitli hücre tiplerini aktive eder. PAF'ün direkt bronkokonstriktör etkisi vardır. Vasküler düz kasları gevşetebilir ve endotel hücrelerinin retraksiyonuna sebep olmaktadır. Deriye enjekte edildiğinde, yanma, kaşınma reaksiyonlarına ve lökosit infiltrasyonuna neden olur. (19, 12, 18).

Mast hücreleri ve bazofiller yukarıda bahsedilen mediatörlerin dışında diğer lökositlerle non-spesifik ya da belli bir yere yönlendirici etkileşime sahip maddeler, üretip salgılayabilirler. Bu maddelere "kemotaktik maddeler" denir. Bu maddelerden birisi eozinofil kemotaktik faktördür (ECF).

Eozinofil kemotaktik faktör (ECF): Ani tip hipersensitivite reaksiyonlarının periferik kan ve doku eozinofilleri ile ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bu nedenle ECF, bu maddeler

arasında tanımlanan ve araştırılanların ilkidir. Ard arda gelen düşük molekül ağırlıklı iki tetrapeptid "Val-Gly-Ser-Glu" ve "Ala-Gly-Ser-Glu" izole edilmiştir ve anafilaksinin eozinofil kemotaktik faktörü (ECF-A) olarak adlandırılmıştır.

Bu moleküller eozinofiller için kimyasal çekiciliği çok zayıf maddelerdir. PAF sentezi ve eozinofillerde reseptör artışına yol açarlar.

Nötrofil kemotaktik faktör (NCF): Mast hücreleri aracılığı reaksiyon sırasında oluşan nötrofil kemotaksisi ve kemokinezisini 3 grup madde modüle eder. Bunlar arasında en dikkate değer olanı molekül ağırlığı 600,000 olan bir proteindir. Buna yüksek molekül ağırlıklı nötrofil kemotaktik faktör adı verilmektedir. Bu madde, fiziksel ürtiker ve allerjen aracılığı ile oluşturulan bronkokonstriksiyon deneylerinde bulunmuştur. Geçici bir nötrofilik lökositosis ve nötrofiller üzerindeki kompleman reseptörlerinde de artışa yol açar (12).

Allerjik reaksiyonlarda açığa çıkan önemli mediatörlere aşağıda değinilmektedir:

Histamin: Histidin aminoasidinin, histidin dekarboksilaz enzimi ile dekarboksilasyonu sonucunda meydana gelir. Histaminin büyük bir kısmı mast hücreleri ve onların kandaki analogları olan bazofillerin sitoplazmik granüllerinde depolanırlar. Ayrıca trombositlerde de oluşmaktadır. Histamin bu granüller içerisinde heparine bağlanmış, inaktif halde bulunur.

Histamin, spesifik Fc reseptörlerine bağlanmış antikor ile antijenin etkileşmeleri ile ya da C5a gibi anafilatoksik bir uyarıcı ile bu hücrelerin aktive olmaları sonucu açığa çıkar. Hücre sitoplazmasındaki iyonize kalsiyum düzeyinin artması ile mast hücrelerinden anaflaktik histamin salınımı başlar.

Histamin, düz kaslarda kasılma, kapiller ve arteriollerde vazodilatasyon yapar ve kapillerlerin geçirgenliğini artırarak ödem oluşmasına yol açmaktadır. Ayrıca mukoz bezlerin salgısını artırır. Uyarılmış mast ve bazofil hücreleri tarafından salınır (20, 21, 18).

Serotonin: Triptofanın dekarboksilasyonu yoluyla oluşan bu madde anaflaksi esnasında özellikle trombositlerden salınır. Kimyasal olarak 5-hidroksitriptamindir. İnsanda normal olarak mast hücrelerinde bulunmaz; fakat bu hücrelerden kaynaklanan tümörlerde bulunur. Rodentlerde ise mast hücrelerinde histaminin yanında bulunur. Kapillerleri genişletir ve geçirgenliklerini artırır, ayrıca düz kasların kasılmasına yol açar (18, 10).

Kininler: Plazma proteinlerinden enzimatik etkilerle oluşan ve bunların bazik peptidleri olan maddelerdir. Bunlardan biri olan "Bradikinin" düz kaslarda kasılma, damar genişletici, kapiller geçirgenliğini arttırıcı etkiler gösteren bir maddedir (10).

Histamin, serotonin ve bradikinin gibi maddeler çabucak enzimlerle inaktive olduklarından salındıktan sonra ancak birkaç dakika etkili olurlar. SRS-A olarak bilinen LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ ise dokular tarafından absorbe olur. Gerek şok organının değişik olması (insanda solunum sistemi, köpekte karaciğer v.b.) ve gerekse etkin maddelerin değişik miktar ve oranlarda salınması nedeni ile her canlıda anaflaksi belirtileri değişik olmaktadır (10).

Allerjik reaksiyonlarda rol oynayan önemli immünoglobulinler şunlardır:

İmmünoglobulin G (IgG): Normal insan serumundaki immünoglobulinlerin yaklaşık %70-75'ini IgG molekülleri oluşturur. IgG'nin, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ olmak üzere dört alt sınıfı vardır. IgG'ler plasentadan geçebilen tek immünoglobulinlerdir ve yenidoğanın yaşamının ilk aylarında korunmasından sorumludur. Ancak IgG alt sınıfları eşit derecede bu özelliği göstermezler. Aynı şekilde yine insanda deride pasif anafaksi oluşturan tek immünoglobulinlerdir. Y harfi şeklinde olan IgG molekülünde bulunan iki Fab birimine birer antijen determinantı bağlanır. Bu nedenle IgG molekülü iki valanslıdır. Fc parçası ile çeşitli dokulara ve makrofajlara yapışarak çeşitli reaksiyonlara yol açması olanaklıdır. Presipitasyon ve kompleman bağlanması ve toksin nötralizasyonunda etkilidirler. IgG deri anafaksisinin pasif aktarılmasında görev alan immünoglobulindir. Yarı ömürleri 23 gün olup uzundur. Sekonder bağışık yanıtta en çok oluşan antikorlar immünoglobulinlerdir (14, 12).

İmmünoglobulin E (IgE): Normal serumlarda çok küçük miktarlarda bulunur (0.01-0.03mg/100 ml) (Bilge, H.: Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi, sf:362, 1993). Temel özellikleri ısıya duyarlılığı ve mast hücrelerini ve bazofilleri bağlama yeteneğidir. IgE, antijenin çok küçük dozuyla şekillenebilir. IgE'nin serum yarı ömrü 2.5 gün olmasına rağmen mast hücreleri 12 haftaya kadar sensitif kalabilir, takiben IgE içeren atopik serumla pasif hassasiyet gösterir. İmmünoglobulinler esas olarak iki kısımdan oluşur. Bunlardan biri antijen tutma yeteneğine sahip olan Fab kısmıdır. Diğeri ise Fc reseptörlerine bağlanan Fc kısımlarıdır. IgE, 56°C'de 4 saatte yok edilir. Fab kısmında bulunan antijen bağlama kapasitesi korunur IgE, mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki Fc reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanırlar. (17, 12). Bu immünoglobulin, deri ve diğerk dokulardaki allerji olaylarında rol alır. İnsanlardaki IgE'nin, Fc parçası ile mast hücreleri ve bazofillere bağlanma özelliği vardır. Erken allerjik durumlar gösteren insanlarda (bronşiyal astma, diğerk anaflaktik durumlar) helmentiyaz gibi parazitlik enfeksiyonlarda IgE'nin serumdaki miktarı yükselir. (10).

İmmünoglobulin M (IgM): Normal insan serumundaki Ig'lerin yaklaşık %7-10'unu oluştururlar. En büyük Ig'lerden olup molekül ağırlıkları yaklaşık 900,000'dir. Sekil olarak Y şeklindeki beş molekülün birbirine bağlanmasından oluşan bir pentamerdir. Yapısı gereği 10 adet antijen bağlama yüzeyine sahip olmasına karşın sterik özellikler nedeni ile ancak 5 molekül bağlayabilmektedirler ve 5 valanslıdırlar. Enfeksiyonlarda ilk oluşan antikorlar IgM yapısındadır. Önemli bir özellikleride fötal yaşamda karşılaşılan enfeksiyon etkenleri ve diğerk antijenlere karşı fötusta oluşabilmeleridir. Plasentadan geçmezler. Ömürleri 5 gündür. IgM, IgD ile birlikte B hücrelerinden salınan ana immünoglobulinlerdir (14, 12).

İmmünoglobulin D (IgD); IgD molekülü monomerdir. Normal insan serumundaki immünoglobulinler arasında %0.2 oranında bulunmaktadır. Proteolitik ve ısıyla çok çabuk bozulan immünoglobulinlerdir. İnsülin, penisilin, süt proteinleri, Difteri toksikoidi, nükleer antijenler ve

tiroid antijenlerine karşı antikor aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir. IgD, IgM ile birlikte, insan B Lenfositlerin yüzeyinde, onların gelişme evrelerinde prodominant immünoglobulinlerdir. Ayrıca onların farklılaşmasında da rol oynadığı ileri sürülmektedir (12, 14).

İmmünoglobulin A (IgA): Normalde hem monomerik hem polimerik olarak bulunur ve insan serumundaki immünoglobulinlerin yaklaşık %15'ini oluşturur. Kısa ömürlüdürler. İki alt sınıfı vardır (IgA₁, IgA₂). Salgılarda bulunan temel immünoglobulinlerdir. Solunum yolları salgıları, tükürük, genital organ salgıları, gözyaşı ve sütte bulunur. Salgılanan IgA'nın oluşması lokal enfeksiyonlar ya da antijenler tarafından uyarılır (12, 14).

Gerek genel sistemik anafaksi gerekse lokal anafaksi ve atopi şeklindeki allerjik durumlar pasif olarak aktarılabilen aşırı duyarlılıklardır. Allerjenin bir serum bileşiği tarafından pasif transferini Prausnitz ve Küstner tanımlamışlardır. Balık allerjisi olan Küstner'in serumu polen allerjisi olan Prausnitz'in cildine enjekte verilmiştir. Hassas bölgeye balık antijeninin enjeksiyonu ani kızarıklık ve şişlik reaksiyonlarına neden olmuştur. Ancak ilginç olan Küstner'in taze balığa değil pişmiş balığa allerjisi olmasıydı. Bu test deney hayvanlarında IgE üretim yöntemi için kullanılan deri anafaksi (cutaneous anafaxis) testine benzerdir (17). Atopik aşırı duyarlılığı olan bir kimsenin serumu, normal bir kimsenin derisi içine enjekte edilirse bu serumdaki IgE türü antikorlar normal kimsenin derisindeki hücrelere yapışır. 20 saat sonra bu suretle duyarlılaştırılmış deri bölgesine atopiye neden olan allerjenden enjekte edilirse şişlik ve kızarıklık şeklinde yerel bir tepkime görülür. Normal insandaki bu deri parçası birkaç hafta süre ile aşırı duyarlılığını sürdürür. Atopinin pasif aktarılması ile ilgili olan bu reaksiyona "Prausnitz-Küstner reaksiyonu" adı verilir (10). Anafaksi ve atopi temeline dayalı bazı allerjik hastalıklar (Tip I) şunlardır:

1. Allerjik Astma (ekstremsk):

Duyarlı kimselerin, duyarlı oldukları allerjeni (polen tozu, ot, hayvan tüyü vb.) daha çok soluma yolu ile (bazen ağız vb. yol ile) almaları ve hemen arkasından soluk darlığı, hışıltılı soluk alıp verme, burun akması şeklinde ve nöbetler halinde seyreden bir hastalıktır. Nöbetler dışında hasta normaldir. Astma nöbetinde bol ve yapışkan mukus salgısı olup, nöbet sonunda öksürük ile atılır (10). Bu hastalık, endojen biokimyasal ajanların çeşitliliği ve mevcudiyetlerine ve onların bronşiyal düz kas, mukozal doku ve salgı bezlerindeki farklı reseptörlerine etkilerine bağlıdır. cAMP ve cGMP'nin arasındaki, hücreler arası oran, düz kaslarda kasılma veya gevşemeye olan eğilimin belirteçidir (22).

Patolojik durumlarda mast hücrelerinden, iltihap dokusu hücrelerinden ve trombositlerden lokal olarak salınan endojen etkin maddelerde (otokoidler) direkt ve refleks etkileri ile bronş ve bronşiolde genellikle büzülme yaparlar. Bu otokoidlerden histamin, LTB₄ ve SRS-A diye bilinen sülfidopeptid lökotrienlerdir (LTC₄, LTD₄, LTE₄), hidroksieikozatetraenoik asitler (HETE'ler), prostoglandin F_{2a}, PGD₂, çeşitli kemotaksik faktörler, Tx - A₂, bradikinin, PAF aseter, güçlü bronkokonstriktör etki gösterir. PGE'ler ve prostosiklinler ise bronkodilatör etkinlik gösterirler (23).

2. Saman Nezlesi (allerjik rinit)

Daha çok solunan tipteki allerjenlerin (polen, ot, saman tozu ve hayvan tüyü vb.) alınmasından hemen sonra konjonktivaların kaşınıp kızarması ve sulanması ile burun mukozasında bol salgı ve ödem, farinks mukozasında kızarıklık bulguları ile aniden başlayan ve allerjenin ortadan kalkması ile düzelen şiddetli bir nezledir (9, 10).

3. Kurdeşen (ürtiker):

Allerjen maddelerin daha çok ağız yolu ile alınmasından bir süre sonra deri ve mukozalarda ödem ile seyreden bir hastalıktır. Özellikle çocuklarda belli besin maddelerine karşı (yumurta, çikolata, çilek, deniz ürünleri vb.) görülür (9, 10).

4. Çocuk Ekzaması:

Süt çocukları ve küçük çocuklarda yine daha çok sindirim yolu ile alınan allerjenlerin etkisi ile boyun, baş, bilek, el ve dizde kızarıklık, papül ve vesikül şeklinde lezyonlar ile seyreder. (10).

2.2.1.2. TİP II. SİTOTOKSİK TİP ASIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI:

Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının farklı şekilleri ilk olarak doku hasarına dayalı mekanizmalarla tanımlanmıştır (17). Bu tür aşırı duyarlılıkların dayandığı temel, eritrositlerin, trombositlerin, diğer hücrelerin ve dokuların yüzeylerindeki antijenlere karşı oluşmuş antikorların bu antijenlerle birleşmesi, kompleman birimlerinin ve belirli bazı etkin hücrelerin olaya katılması ve sonunda hedef hücrelerin ve onları çevreleyen dokunun zarara uğramasıdır (10).

Tip II ve tip III reaksiyonlara IgG ve IgM antikorları neden olmaktadır. Temel fark tip II reaksiyonda belirli hücrelerin veya dokuların yüzeylerindeki antijenlere antikorların yönelmesi, tip III reaksiyonlar ise serumda çözünebilir antijenler ya da bütün vücuda dağılan antijenlere karşı oluşan antikordardan kaynaklanır. Tip II reaksiyonların neden olduğu hasar belirli doku ya da hücre tipi ile sınırlanırken, tip III reaksiyonların neden olduğu hasar antijen-antikor komplekslerinin bulunduğu organları etkiler (17).

Tip II reaksiyonlarda antikor-kompleman sistem molekülleri ve çok sayıda efektör hücrelerle etkileşerek hedef hücrelerde zarar meydana getirir (17). Olayda rol alan antikorlar hücre ve dokulardaki antijenlerine Fab kısımları ile yapışırlar. Fc kısımları serbest kalır. Bu birleşmenin sonucunda ortaya çıkabilecek başlıca olaylar şunlardır.

1. Hedef hücrelerine yapışmış olan antikorlarla komplemanın bütün parçalarının sıralı olarak devreye girmesi ile hedef hücreler erirler.

2. Komplemanın C5a parçasının ve ayrıca C5b67 birleşiminin kemotaktik etkileri vardır. Bu etkilerle makrofaj ve nötrofiller damar dışına çıkarak olay yerinde toplanırlar.

3. Antikorların yapışması ile yüzeyel elektrik güçleri azalan hedef hücreleri, makrofajlara yapışırlar. Bu olay antikorların Fc kısımlarının makrofajların Fc reseptörlerine yapışması ile gerçekleşir. Bu olaya, "immünoaderans (=bağışık yapışma)" adı verilmiştir. Gerek bu durumda, fakat daha çok komplemanın C3 parçasının devreye girmesi ile opsonize olan hedef hücreler fagosite edilirler. İmmünoaderans ve opsonizasyon olayları bu parçanın devreye girmesi ile daha güçlü olur. Makrofajlardan başka nötrofil lökositlerde bu olayda rol alabilirler.

4. Antikorları ile yapışan hedef hücreler küçük ise komplemanın da opsonizasyon etkisi ile yapıştıkları nötrofil ve makrofajlar tarafından fagozonları içerisine alınarak fagosite edilirler. Eğer hedef hücreler büyük ise ya da hedef dokulara yapışık ise fagosite edilemeyeceğinden hücre dışında eritilmesi yoluna gidilir. Bunun için fagositelerin ve daha çok nötrofillerin lizozomlarının içeriğindeki enzimler dışarı salınırlar. Bunların etkisi ile hedef ortadan kaldırılırken dokuda zarar görülür. Fagositoz yerine hedef hücrelerinin fagositin dışında sindirilmesine ilişkin bu olaya ekzositoz denir.

Gerek fagositozda gerekse ekzositozda yapılabilecek olan etkin vücut hücreleri hedefin niteliğine göre değişiktir.

5. Antikora bağlı sitotoksik etkinliklerden bir çeşidide NK (Natural killer) hücrelerinin devreye girmesi ile olur. Antikorları ile birleşmiş hedef hücrelerdeki antikorlar, NK hücrelerinin Fc reseptörlerine yapışarak onları aktive ederler. Sonunda hedef hücreler eritilir (10).

Platelet, nötrofil, eozinofil ve fagosit mononükleer seri hücrelerinin hepsi, onları hedef dokuya bağlayan Fc reseptörlerine sahiptir. Antikoru hareketide Fc reseptörleri aracılığı ile olur. Hücre, ya yüzey yükünün azaltılması ya Fc reseptörleri yolu ile opsonik yapışma ya da bağlanmış C3 aracılığı ile immün yapışma sonunda fagositlerle sıkı temasa geçerek ölür. C8 ve C9'a kadar bütün kompleman sistemin aktivasyonunda direkt zar hasarı yaparak hücrenin ölümüne neden olur (24). Antijene karşı oluşan IgG ve IgM antikorları vücut sıvıları ve kan dolaşımında bulunurlar. Bunların bir kısmı hücre yüzeyindeki antijen moleküllerine bağlanırlar. Bunun sonucunda ya kompleman aktivasyonu nedeniyle doğrudan doğruya veya hücre yüzeyindeki antikoru tanıyan fagositik ve non-fagositik tipteki öldürücü (killer) hücreler aracılığı ile hücreler sitolize uğrar. Sonuçta hemoliz (alyuvar erimesi), lökosit ve trombositlerde lizis ve benzeri sitolitik olaylar meydana gelir (16). Komplement, klasik yolu aktive etme yeteneklerine ilaveten, antikorlar Fc reseptörleri taşıyan hücrelerde etkileşirler. Bunlar makrofajları, nötrofilleri, eozinofilleri ve K hücrelerini kapsar. Farklı antikor alt sınıfları, farklı efektör hücreler ve C1q ile etkileşme yetenekleri bakımından farklılıklar gösterirler (17). Tip II Aşırı Duyarlılığa Örnekler şunlardır:

1. Kan transfüzyonuna bağlı tepkimeler

Kendisine aktarılan eritrositlere karşı antikor taşıyan bir kimsede kan transfüzyondan hemen sonra erken transfüzyon olayları ortaya çıkar. Tepkimenin ağırlığı olaya karışan antikorların sınıf ve miktarlarına bağlıdır. ABO sisteminden yapılan uygunsuz aktarmalarda yer alan anti-A ve anti-B antikorları IgM sınıfındandır. Bunlar büyük çapta aglütinasyon, kompleman

aktivasyonu ve damar için hemolizlere yol açarlar. Bilindiği gibi ABO sistemine karşı antikorlar doğal olarak vardır. Diğer kan gruplarındaki antijenlere karşı antikorlar uygunsuz transfüzyonlardan sonra ortaya çıkarlar ve genellikle IgG yapısındadırlar. IgG hemolitik antikorlardır ve 37°C'da etkileşirler. IgM ya da cold-reacting antikorlar nadiren hemolize neden olurlar. Bu antikorları taşıyan kimselere yapılan ikinci ve sonraki kan nakillerinde reaksiyonlar ortaya çıkar. IgG antikorları IgM'ye göre daha az aglutinasyon yaparlar. Ancak Tip II aşırı duyarlılık tepkimelerine yol açarak eritrositleri parçalarlar. Transfüzyona bağlı olarak ortaya çıkan bu olaylar, sonunda parçalanmış eritrositlerin içeriklerinin etkisi ile böbrek tübülleri nekrozu, şok gibi klinik sonuçlara uzanabilir (12, 14).

2. Yeni Doğarlarda Hemolitik Hastalıklar

Bu hastalıklara en uygun örnek Rh uygunsuzluklarına bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablolardır. Annenin Rh (-), çocuğun Rh₀ = D (+) olması durumunda daha çok doğum sonrasında plasenta yolu ile annenin kan dolaşımına geçen çocuğun Rh⁰ + eritrositlerine karşı annede anti-Rho antikorları oluşur. Bunlar IgG yapısında antikorlardır. Bu şekilde izoimmünize olan anne ikinci çocuğuna gebe kaldığında eğer o da Rh₀ ise durum çocuk için tehlikelidir. Çocuğun kan dolaşımına geçen anti-Rho antikorları çocuğun eritrositlerine yapışarak onların erimesine ve kan uygunsuzluğu reaksiyonlarına bağlı hastalıklara yol açarlar. Antikorları ile birleşerek duyarlılaşmış eritrositler özellikle dalaktaki makrofajlara yapışarak hızla ortadan kaldırılırlar. Bir yandan da birbirleri ile aglutine olan ve komplemanın da katılması ile eriyen eritrositler ağır sarılık, kansızlık ve "eritroblastosis fötalis" adı ile bilinen klinik tablonun ortaya çıkmasına neden olurlar.

3. Tip II Aşırı Duyarlılıklara Bağlı Diğer Hastalıklar

a. Otoimmün hemolitik anemiler: Patolojik nedenlere bağlı olarak kendi eritrositlerinin antijenlerine karşı oto-antikorların oluşması ile ortaya çıkan ve eritrositlerin eriyerek sürekli kansızlıkla seyreden hastalıktır.

b. Aynı şekilde kendi lökosit ve trombosit antijenlerine karşı oluşan otoantikorlarla agranülositoz ve trombopeniler ortaya çıkabilir (10).

2.2.1.3. TİP III AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI:

Burada esas kanda bulunan antijen-antikor bileşiklerinin dokulara yapışmaları, bir yandan komplemanın aktivasyonu diğer yandan plateletlerin uyarılması ile olay yerine çekilen polimorf lökositlerin enzimatik etkisi ile dokuların zarar görmesidir (10). İlaçlara karşı oluşan allerjilerin çoğu bu tiptedir. İlaçtan oluşan antijen, IgG ve IgM türü anti-ilaç antikor yapımını artırır (16). İmmün kompleksler antikorun her defasında antijenle karşılaşmasında oluşurlar ve genellikle retikuloendotel sistem tarafından da etkin bir şekilde uzaklaştırılırlar. Fakat nadiren bunların oluşması aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olur.

Vücutta çözünür antijenlerle antikorların birleşmesi akut bir yangısal reaksiyona sebep olur (24). Organizmada antijen - antikor bileşikleri yani "immün kompleksler" her zaman belirli bir düzeyde oluşmakta ve bunlar mononükleer fagositik sistemin çabaları ile sürekli olarak ortadan kaldırılmaktadır. Bazı durumlarda organizmada her zamankinden fazla immün kompleksler oluşur. Özellikle üç patolojik durumda fazla miktarda ve sürekli olarak immün kompleksler ortaya çıkar. Bunlardan birisi kronik ya da kronik benzeri enfeksiyonlardır. Alfa hemolitik streptokokların, stafilokokların oluşturduğu enfektif endokarditlerde, viral hepatitlerde, *Plasmodium vivax* enfeksiyonlarında sürekli olarak antikor ve dolayısı ile immün kompleksler oluşması ve dokularda birikmesi görülür. İkinci patolojik durum oto-immün hastalıklardır. Bu hastalıklarda sürekli olarak oluşan oto-antikorlar aynı sonuca yol açarlar. İmmün komplekslerin oluşabildiği bir diğer olay da bunların, akciğer alveollerinde yüzeysel olarak oluşması ve reaksiyonun orada ortaya çıkmasıdır. Burada antijenler mantar vb. antijenleri olup çok defa solunularak alveollere ulaşmakta ve oluşan antikorları ile de orada birleşmektedirler (Çiftçilerin akciğer hastalığı) (14).

İmmün kompleksler başlıca iki yoldan giderek çeşitli yangısal reaksiyonlara neden olurlar:

a) İmmün kompleksler bir çok enflamatuar sürecin temelinde bulunur. Kompleman sistemi etkileşerek, anaflatoxik ve kemotaktik özelliklere sahip C3a ve C5a üretimine neden olur. Bunlar mast hücreleri ve bazofillerden vazoaktif aminlerin salınmasına neden olurlar ve bunların etkisi ile damar geçirgenliğinin artmasına ve polimorf lökositlerin olay yerine göçüne yol açarlar. (10, 17). Polimorf lökositlerin olay yerine göçü ile immün komplekslerin fagositozu başlar (24). Oluşan komplekslerin bir özelliğide kolay çökebilmeleridir. Periferik damarların endoteline ve endotel altındaki bazal membran üzerine çökerler (16).

b) İmmün kompleksler trombositlerin Fc reseptörlerine bağlanarak onların birbiri ile yapışmasına, mikrotrombusların oluşmasına ve yine salınan vazoaktif aminlerin etkisi ile damar geçirgenliğinin artmasına neden olurlar (10).

Bazal membran üzerine çöken kompleksler, komplemanı aktive ederek nötrofil lökositlerin ve polimorf granüllerin dokuya toplanmasına ve bunlardan lizozomal (katepsinler, elastaz, kolejenaz vb.) ve sindirim enzimlerinin salınmasına neden olurlar (16, 24). Salınan bu enzimler kanda bulunursa kolayca serumdaki enzim inhibitörleri tarafından nötralize edilirler. Ancak bu enzimler dokuların hemen yakınlarına salındıklarında serum inhibitörleri etki edemez ve bu durumda ekzositoz sonucu doku incinmesine neden olurlar (10).

Antijen ve antikor birleşerek immün kompleks meydana getirirler. İmmün kompleksler, komplemanı (açığa çıkan C3a ve C5a) uyararak bazofillerden vazoaktif amin açığa çıkmasını sağlarlar. Kompleksler doğrudan doğruya bazofil ve plateletlere vazoaktif amin yaptırırlar. Açığa çıkan bu vazoaktif aminler, endotel hücrelerini rekrute eden ve böylece vasküler geçirgenliği arttıran histamin ve serotonin (5- hydroxytryptamine) içerirler. Vasküler geçirgenliğin artmasıyla immün kompleksler kan damarlarının duvarlarında birikmeye başlar. Bu kompleksler, platelet

agregasyonu ve kompleman aktivasyonuna sebep olurlar. Olay yerine çekilen polimorf lökositler, kompleksleri fagosite etmeye çalışacaklardır. Ancak doku içine gömülmüş kompleksler için bu olay zordur.

Küflerden, bitki ya da hayvanlardan antijenik maddenin sürekli olarak solunması sonucunda akciğerlerde olduğu gibi immün kompleksler antikor yüzeylerinde oluşabilir. Bu durum "Çiftçi akciğer hastalığı" ve "Güvercin Yetiştiricilerin hastalığı" ile örneklenebilir. Bu hastalıklarda küflü ot ya da güvercin antijenlerine uzun süre maruz kalma, antikorların sirkülasyonu sözkonusudur (17).

Çiftçi Akciğer Hastalığı: Küflü saman inhalasyonundan 6-8 saat sonra ağır solunum güçlüğü görülür. Bu hastalar küflü samanda yetişen termofil aktinomiçetlere duyarlaşmıştır (24). Mantar sporlarının solunumuyla vücuda antijen girdiğinde alveollerde enflamasyona neden olan lokal immün kompleksler oluşur. Çiftçi Akciğer Hastalarının %90'ının serumlarında solunmuş antijenle çökmüş antikorlar bulunur. Fakat hasta olmayan insanların bir kısmında da böyle bir durum olmadığı için Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonunda içeren diğer faktörlerin de bulunduğu düşünülmektedir (17).

Arthus Reaksiyonu: Bu reaksiyon ilk kez Maurice Arthus tarafından tavşan cildinde gösterilmiştir (24). Kanda oluşan bol miktarda antijen-antikor birleşiklerinin komplemanı bağladıktan sonra küçük kan damarları çevresine parçalı çekirdekli lökositleri çekmeleri ve bu hücreler tarafından fagosite edilmeleri ya da ekzositoz esnasında bu hücrelerin lizozomal enzimler salarak doku incinmelerine yol açması ve damar içinde plakletlerin trombozu olayıdır (10). Enjekte edilen antijen venül içinde antikorla bağlanır ve komplemanı bağlar. Anaflatoksin meydana gelerek histamin açığa çıkarır. Yerel damar içi kompleksleri trombosit agregasyonu ve vazoaaktif amin salgılanmasına neden olur. Bu erken evrede insanda önce eritemli bir reaksiyon görülür sonra eritem ve ödem artar (24). Doku incinmesi kan damarları çevresinin nekrozu ya da yangısı ile birlikte. Lezyonlar bir kaç gün içinde azalmağa başlar. Olayın oluşması için antikor düzeyinin çok yüksek olması gereklidir. Antikor düzeyi ne kadar yüksekse ve verilen antijenin miktarı ne kadar fazla ise lezyonların şiddeti o kadar fazladır. Arthus olayı küçük damarların trombozu ile başlar. Bunların etrafı ödem ve bol polimorf lökosit ile çevrelenir. Sonradan damarların çevresinde nekroz oluşur. Fagosite edilmiş antijen-antikor bileşikleri parçalanıp yok edildikten sonra olaylar geriler düzeldir (10).

Serum Hastalığı: Antijen vücuda akut olarak bol miktarda girmiş ve aşırı miktarda immün kompleks oluşmuşsa, çökme yaygın olarak meydana gelir ve bu da serum hastalığının oluşmasına yol açar (16). Bir kimseye büyük miktarda bir yabancı protein (hayvanlardan elde edilmiş antiserum, tetanus, difteri antiserumu vb.) verilirse o anda hiç birşey olmaz. Ancak aradan 8-15 günlük bir süre geçtikten sonra ve artık başkaca serum verilmemesine karşın bu kimselerde ateş, yaygın ürtiker şeklinde döküntüler, eklemlerde ağrı şişlik, lenf bezlerinde ve dalakta büyüme görülür. Bu hastalık bir hafta içinde kendiliğinden iyileşir.

Olayın oluşum mekanizması şöyledir; kişiye verilen antijen yavaş yavaş kandan kaybolurken bir yandan da buna karşı antikorlar ortaya çıkmaya ve çoğalmaya başlar. Antijen ve antikorun bir süre sonra kanda belli düzeyde birlikte bulunmaları, antijen-antikor birleşiklerinin ortaya çıkmasına ve küçük damarların çeperleri ile glomerul bazal membranında birikmeye yol açar. Bu kompleksler komplemanın C3 biriminin birleşmesi bağışık yanıtı neden olur. İmmün komplekslerin fagositoz ile temizlenmesinden sonra klinik bulgular geriler (10). Antibiyotik öncesi dönemde serum hastalığı difteriye karşı aşırı dozlarda antikor serum tedavisinde ortaya çıkan bir komplikasyondur. Genellikle at anti-difteri serumu kullanılmış ve bazı bireyler bu yabancı proteine karşı antikorlar oluşturmaktaydı (17). Enjeksiyondan 8 gün kadar sonra "serum hastalığı" olarak bilinen hastalığın ortaya çıkması olağandı. Vücut ısısı yükselir, lenf bezleri şişer, eklemlerde ağrılı şişliklerle beraber yaygın ürtiker görülürdü.

2.2.1.4. TİP IV HÜCRESEL (GEÇ TİP) AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI:

1963'de Coombs ve Gell tarafından aşırı duyarlılığın sınıflandırılmasında incelendi, gecikmiş aşırı duyarlılık, 12 saatten fazla sürede oluşan bütün aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tanımlamak için genel kategori olarak kullanıldı (17). Hücresel aşırı duyarlılık, önemli immünolojik bir cevaptır. Yabancı hücre ve intraselüler patojenlere karşı korunma için bilinen bir mekanizmadır (25). Aşırı duyarlılığın bu tipi birçok bakteri, virüs ve mantarlara karşı allerjik reaksiyonlarda, bazı kimyasal maddelerle temas dermatitinde ve yama reddinde ortaya çıkar (24). Bu tip allerji genelde, belirli ilaçlar, kimyasal maddeler, özellikle deriyle çok sık temas eden kozmetik materyal ve evlerde kullanılan maddelere cevap olarak deri döküntülerine neden olur. Bu tip allerjinin bir başka örneği sarmaşık zehirine değmekle ortaya çıkan deri döküntüleridir (9). Duyarlılık kazanmış T lenfositleri aracılığı ile oluşan reaksiyonlardır (16). Oluş mekanizması hücresel bağışık yanıt mekanizmasıdır. Hücresel aşırı duyarlılığın oluşmasında ve bu duyarlılığın pasif olarak diğer canlılara aktarılmasında rol alan temel lenfosit hücrelerine TDH ya da TD (T-Delayed type of hypersensitivity) hücreleri denir. Az sayıdaki TDH hücrelerinin aktivasyonları sonucunda ortaya çıkan lenfokinlerin etkisi ile TDH topluluğundaki hücre sayıları artar. Bazı lenfokinlerin ve kemotaktik faktörlerin etkisi ile monositler, granülositler, B ve T lenfositler, bazofiller olay yerinde toplanırlar. MIF etkisi ile makrofajlar, LIF (Leucocyte migration inhibitory factor) etkisi ile granülositlerin olay yerinden göçü engellenir. MAF etkisi ile makrofajların fagositik aktiviteleri artar. Vazodilatasyon olur. Dolaşım dışına hücreler çıkar, koagülasyon ve kinin sistemi aktive olur. Fibrin oluşarak yangı sınırlandırılmaya çalışılır. Bunun sonucunda olay yerinde genellikle 24-72 saat içerisinde ödem ve sertlik oluşur (10).

Bu tip reaksiyonun en iyi bilinen örneği "Mantoux reaksiyonu" dur. Mikobakterium ile evvelce enfeksiyon geçirmiş bir bireyde deriye tüberkülin enjeksiyonu pozitif reaksiyon verir ki,

bu bireyde hücresele immün durumun varlığını gösterir. Deri reaksiyonu eritem ve indurasyon ile karakterizedir. Uygulamadan saatler sonra ortaya çıkar, zirvesine 24-48 saat sonra erişir, ondan sonra geriler (24).

Hücresele aşırı duyarlılık ile hücresele bağışıklık olayları hemen her zaman birlikte oluşur. Hücresele bağışıklıkta (direnç) amaç ortamdaki canlı mikropları ve hücreleri ortadan kaldırmaktır. Tüberkülin olayında da açıklandığı gibi duyarsızlaştırma yöntemleri ile hücresele aşırı duyarlılık tepkimesi ortadan kaldırılabilirdiği halde hücresele nitelikteki direnç yani bağışıklığın sürüp gitmesi iki olay arasında ayırımların bulunduğuna kanıttır. İki olay arasında oluşma zamanı bakımından da ayırım vardır. Çoğu kez bir antijene karşı daha önce (4 günde) aşırı duyarlılık tepkimesi ve daha sonra (1 hafta) hücresele bağışıklık oluşur.

Duyarlı kimselerde antijen ile temastan sonra tepkimenin türüne ve ortaya çıkma zamanına göre 4 çeşit hücresele aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkar (10).



1. Tüberkülin Tipi Aşırı Duyarlılık Enfeksiyon Allerjisi (Deri Deneyleri):

Bu tür hücreyel aşırı duyarlılık bir çok mikroorganizmanın suda eriyen antijenlerine karşı oluşur. Duyarlı kimselerde allerjenin yeniden deri içine verilmesinden 24 saat sonra başlar ve 48-72 saatte gelişir. Enjeksiyon yerinde kızarıklık, şişlik ve sınırlı bir sertlik oluşur. Olay yerinde toplanan hücrelerin hemen %50'si lenfosit, diğer %50'si mononükleer lökositlerdir. Damarlar çevresinde aşırı lenfosit toplanması ve kollagen reaksiyonu görülür. Olay ilerledikçe granülomotöz doku ve o tipte tepkime gelişebilir.

Allerjik deri tepkimeleri uygun antijenden, çok az miktarını (0.1 ml) deri içine verilmesinden sonra duyarlı kimselerde 24 saatten önce olmamak üzere geç olarak enjeksiyon yerinde kızarıklık ve sertlik şeklinde ortaya çıkan tepkimelerdir.

2. Kontakt Aşırı Duyarlılık Tepkimeleri ve Temas Dermatitleri:

Birçok basit kimyasal maddeler (nikel, formaldehit), ilaçlar (sulfonamidler, streptomycin, penicillin vb.), kozmetikler, bitkisel maddeler vb. bu alanlarda çalışan ya da maddeleri kullanan kimselerin derisine sürülecek olursa 48-72 saat içinde eritem, ödem, papül, kaşıntı ve nekroza kadar giden çeşitli ekzematize lezyonlar ortaya çıkar. Bu lezyonların aşırı duyarlı olan bu kimselerin derisine sürülen bu maddelerin derideki yağların adjuvan etkisi ve proteinlerin tamamlayıcı etkisi ile antijen olarak etki yapıp geç aşırı duyarlılık reaksiyonları şeklinde oluştuğu kabul edilmektedir. Reaksiyonlarda bol mononükleer lökosit birikimi gözlenir. Olayda derideki Langerhans hücreleri antijen sunucu hücreler olarak rol alırlar (10).

3. Granülomotöz Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları:

Bu reaksiyonda ortamda sürekli olarak belirgin bazı antijenler bulunur ve bunlar makrofajlar tarafından kolayca sindirilemeyen antijenlerdir. Bu savaşım sonucunda epitelooid hücrelerin oluşturduğu granüloma dokusu ortaya çıkar. Buradaki epitelooid hücrelerin özellikleri az anlaşılabilmiştir. Makrofajlardan kaynaklandıkları sanılmaktadır. Bu hücrelerden başka çok çekirdekli dev hücreler vardır (Langerhans hücreleri). Bazen granülomun ortası nekroza uğrar. Tüberkülozda görülen tüberkülin yapısı tam buna uymaktadır. Granülomotöz tipi aşırı duyarlılık tepkimeleri en erken iki-üç hafta ve daha sonra ortaya çıkar (10). Granülomotöz aşırı duyarlılık reaksiyonu klinik sonuçları göz önüne alındığında gecikmeli cevabın en ciddi tipidir (17). Seyrek olarak granülomatöz lezyonlar ve onlara bağlı akciğer fibrozisi ve siroz şeklinde de ortaya çıkabilirler (16).

4. Jones-Mote Tipi Aşırı Duyarlılık Tepkimeleri:

Jones-Mote aşırı duyarlılık reaksiyonu, bazofillerin epidermisin altındaki bölgenin hızlı infiltrasyonu olarak tanımlanır (17). Kobaylarda deneysel olarak oluşturulabilen bir aşırı duyarlılık tipidir. Çözünebilir antijenden kaynaklanır ve antijen verilen hayvanın duyarlılaşması 7-10 gün sonra başlar. Antikor ortaya çıktığında kaybolma eğilimindedir. Bu durumdaki hayvana ikinci kez

deri içine verilen antijenden sonra 24 saatte şişme ve sertlik oluşur. Reaksiyon yerinde diğer hücrel aşırı duyarlılık tepkimelerinde görülmeyen bol bazofil hücrelerin toplandığı saptanır (10, 17).

Aşırı duyarlılık reaksiyonunun şu şekilde meydana geldiği sanılmaktadır; bir makrofaj tarafından işlem gören antijen, evvelce duyarlılaşmış lenfositlerden kalan bellek hücrelerinin yüzeyinde bulunan özgül reseptörlerle birleşir. Hücre zarı aktive olur, bu işaret hücre içine gönderilerek küçük lenfositin yoğun kromatin yapılı çekirdeği üzerindeki baskı kalkar. Hücre büyük blastla dönüşür, mitozu uğrar. Aynı zamanda birçok solubl faktörler açığa çıkar, bunlar sonradan meydana gelecek olan aşırı duyarlılık cevabının araçlarıdır.

Etkileyici Mekanizma: Duyarlı lenfositlerin antijenle uyarılmasında üstte kalan sıvıda birçok biyolojik aktiviteler bulunmuştur. Bu aktivitelerin değişik moleküllerle ilişkili olduğu biliniyor. Bu faktörlerin molekül ağırlıkları 20.000 - 80.000 arasındadır ve aşağıda sıralanmıştır:

a) Makrofaj göçünü inhibe edici faktör (MIF):

Bir kapiller tüp içinde bulunan makrofajların aktif göçü, içinde bulunduğu doku kültürü sıvısında MIF varsa inhibe olur. Burada antijenin bulunması önemli değildir. Fakat antijene özgül MIF'in bulunduğu dair deliller vardır. Bunun özgül bir T-hücresi reseptörü olduğu, antijen uyarısı ile ortama salındığı ve sonra makrofajın yüzeyine yapıştığı düşünülmektedir. Buna benzer bir durumda; tümör hücreleri ile duyarlılaştırılmış T-hücreleri, tümör hücreleri ile karşılaştıkları zaman bir faktör açığa çıkarır (Specific macrophage arming factor; SMAF). Bu faktör makrofajlara sadece bu hücreleri öldürme yeteneği kazandırır. Lenfokinler makrofajların metabolizmalarını artırır ve fagosite ettikleri bakterileri daha kolay sindirirler.

b) Monosit Kemotaktik Faktör:

Monositler, milipore zarlardan geçerek bu faktörün daha yoğun bulunduğu bölgeye doğru göç ederler.

c) Deri reaksiyonu yapan faktör:

İntradermal enjeksiyonları hücre eksüdasyonunu başlatır, kapiller geçirgenliğide arttırabilir (14).

d) Diğer biyolojik aktiviteleri:

Adanmamış lenfositlerde mitoz uyandıran faktörler, bazı deneysel hücre soyları üzerine sitotoksik, hiç olmazsa çoğalmalarını dondurucu etki yapar (24).

T-hücrelerinin diğer bir bölümü başlıca histokompatibilite antijenleri ile aktive olarak bu antijenleri taşıyan hedef hücreleri için sitotoksik olur. Bu hücreler aynı zamanda virüsle enfekte hücrelerin üzerindeki viral determinantlarla da reaksiyon verebilir. Hücrel aşırı duyarlılığın *in vitro* testleri makrofaj göçü durdurulması, blastik transformasyon ve direkt sitotoksisitedir.

Örnekler; bakteriyel (tüberküloz, lepra), viral (çiçek, kızamık, herpes), mantar (kandidaz, histoplazmoz) ve protozoal (leşmaniaz, şistosomiaz) enfeksiyonlar, kromat ve zehirli sarmaşıkla temas dermatiti ve böcek ısırma larıdır.

2.2.2. Klinik Yönden Allerjik Reaksiyonlar

Sistemik Anaflaksi (anaflaktik şok)

Duyarlı kılınmış kimselerde ilaca tekrar maruz kalma durumunda 10-20 dak. içinde ortaya çıkar. İlaç intravenöz verilmişse bu süre 1-2 dak. iner. Hafif bir fenalık duyumsama ve bulantıdan kısa zamanda ölümle biten dolaşım şokuna kadar değişen şiddette olur. Kan basıncında düşme, hipovolemi, şok, bronkospazm, asfiksi, aritmiler ve bilinç kaybı gibi ciddi belirtilerle karakterizedir. Ürtiker, anjiyoödem, kaşıntı ve hiperperistaltizm de gelişebilir.

Sistemik anaflaksi tedavisi için, ağır olmayan olgularda adrenalin (ciltaltı), antihistaminikler (parenteral) ve gerekiyorsa parenteral glukokortikoid ilaç verilir. Sistemik anaflaksiye neden olan ilaç ve kimyasal maddelerin bazıları ise şunlardır: Alfaksalon, diatrizoikasid, tetrakozaktrin ACTH (Adrenokortikotropik hormon), dekstran, polen aşıları, antimikrobik aşılar, penisilinler, naproksen vb.

Lokal Anaflaksi

Esas itibariyle şu dört belirtiden bir veya bir kaçının ortaya çıkması ile karakterizedir:

- i) Ciltte ürtiker tipinde döküntü ve kaşınma
- ii) Anjiyoödem (anjiyonörotik ödem)
- iii) Bronkospazm
- iv) Rinore, hapşırma, burun tıkanıklığı ve nazal prutitus.

Sistemik anaflaksi gibi çabuk oluşur. Bu reaksiyondan ilk ikisi ilaç allerjisinin en sık görülen belirtilerini oluşturur. Bazen sadece enjeksiyon yerinde olurlar. Anjiyoödem sık olarak meydana geldiği yerler; göz kapağı, yüz ve dudaklardır, nadir olarak larenkste olur ve trakeostomi yapılmasını gerektirebilir. Ürtiker ve anjiyoödem genellikle tip I reaksiyona bağlıdır; bazen tip III reaksiyona bağlı olabilirler (serum hastalığındaki ürtiker ve anjiyoödem gibi).

Serum Hastalığı Sendromu

İlacın alınışından 8-12 gün sonra belirir. Başlıca belirtileri; ateş, ciltte ürtiker veya kızamık tipinde döküntüler, eklemlerde ağrı ve şişme, anjiyoödem ve adenopatidir. Bu belirtiler genellikle 1-2 gün (bazen bir hafta kadar) devam edip geçerler. Yabancı serum verilmişinden sonra oluşan gerçek serum hastalığına benzeyen immünolojik bir mekanizma ile meydana gelen bir tip III reaksiyon türüdür (16). Daha önce sensitize olmuş bir organizmada serum hastalığı daha kısa zamanda 12-36 saatte gelişir (26).

Penisilinler, sulfonamidler, aspirin, tiourasil gibi ilaçlar serum hastalığına neden olabilirler.

Temas Dermatiti

Çeşitli ilaç ve kimyasal maddelerin cilde teması sonucu temas yeri ve dolayında oluşan, ciltte şişme, kızartı, vezikül veya kabarma ve kaşınma ile kendini gösteren bir ekzematöz cilt iltihabıdır. Tip IV Gecikmiş tip allerjik reaksiyona bağlıdır. Kronikleşen olgularda lezyonlu bölgede eritem, likenifikasyon ve hiperpigmentasyon gelişir. Bazı bileşiklerin cilt ile bir veya iki kez temasa gelmesi, cildi duyarlı kılmak için yeterlidir. Göz kapakları ve genital organların cildi, temas dermatiti yönünden en duyarlı kısımlardır (16).

Ürtiker ve Temas Dermatiti Dışındaki Cilt Döküntüleri

Eritem şeklinde olup kızamık (morbilliform) ya da kızıl hastalığında (skarlatiniform) görülenleri taklit edebildikleri gibi akne, psöriazis, ülserasyon, vezikül ve kabarmalardan eksüda sızıntısı olur. Bazen belirli bir ilacın her alınışından sonra sınırlı olarak aynı bölgede (örn: ağız bölgesinde) oluşurlar; buna sabit döküntüler denir. Bu belirtiler ağız ve burun mukozası ve konjonktivada da oluşabilir (16).

Lökositlerin İmmün Bozuklukları

İlacın neden olduğu tip II şeklindeki immünolojik olaylar sonucu, lökositlerin lizisine ya da kemik iliğinde yapımlarının bozulmasına bağlı granülositopeni oluşabilir. Agranülositoz bunun ileri derecesini teşkil eder. Aminopirin, dipiron ve fenilbutazon gibi pirazolon türevi analjeziklerin duyarlı kişilerde yaptığı lökopeni ve agranülositoz bu tip bozuklukların tipik bir örneğidir. Bu kimseler aminoprini ilk kez almaya başladıklarında genellikle 7-14 gün sonra lökopeni oluşur; eğer daha önce duyarlı kılınmışlarsa lökopeni daha erken belirir.

Allerjik nitelikte olması muhtemel lökopeni ve agranülositoz yapan diğer ilaçlar arasında indometasin, spironolakton, triamteren, piperasilin, ko-trimoksazol, fenitoin ve fenilbutazon ve türevleri bulunur (16).

Aplastik Anemi

Kemik iliğinde kırmızı ve beyaz seri hücrelerin ve trombositlerin yapımının inhibisyonuna bağlıdır. İlaçlar ve bazı kimyasal maddeler kemik iliği üzerine çeşitli yollarla toksik etkilerini gösterebilirler. Bir kısım kimyasal faktörler ve ilaçlar herkeste belirli bir dozun üzerinde aplastik anemiye neden olabilir. Sitotoksik ilaçlar, benzol, tolüol, ksilol ve bazı insektisitler herkeste etkili olan ilaç ve kimyasal maddelerdir. Bu ilaçlar idiosenkrazi, immünizasyon ve çeşitli metabolik bozukluklar yapmaktadır. Radyasyon da aplastik anemiye neden olmaktadır. Olguların yaklaşık % 10'unda ilacın kesilmesine rağmen ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir. Allerjik nitelikteki aplastik anemi tip II reaksiyona bağlıdır ve agranülositoz gibi seyrek görülür (16, 27).

Alyuvarların İmmün Bozuklukları

Bu bozukluklar sonucu hemoliz ve ona bağı anemi gelişebilir. Duyarlığa bağı hemoliz başlıca üç mekanizmayla oluşur. Birincisinde antijen, eritrositlerin yüzeyine yapışmıştır, antikorla birleşmesi ve kompleman aktivasyonu sonucu hemoliz. İkinci durumda ise; immün kompleks plazmada oluşur, alyuvar yüzeyine çöker ve orada komplemanı aktive ederek alyuvarı parçalar. Üçüncü mekanizma metildopa ve levadopa gibi ilaçları alanlarda etkinlik gösterir, bunlarda anti-eritrosit antikor oluşur. İlaça bağı immün hemolitik anemilerin yaklaşık %70'i metildopa alanlarda görülmüştür (16).

2.3. Kontakt Dermatit

Çeşitli maddelerin dışarıdan deriye direkt teması sonucu oluşan dermatitlere "kontakt dermatitler" denir. Bazı kimyasal maddeler deriye temas ettiğinde, deride kaşıntı, yanma, papül ve vesikül teşekküllerine sebep olmaktadır. Deride görülen reaksiyonların hepsi geç tip aşırı duyarlılıkla ilgili değildir. Bazı tahriş edici kimyasal maddeler, doğrudan doğruya deride bu tür reaksiyonlara neden olmaktadır.

Dermatolojik hastalıklar arasında oldukça sık görülen kontakt dermatitleri oluşturan sebepler çevre koşullarına, mesleklere, kişisel faktörlere ve ülkenin sosyokültürel düzeyine göre büyük farklılıklar gösterir (26, 28). Yeni sensitizerlerin ortaya çıkması da, kontakt dermatit oranını yükseltmektedir. Hellgren'in İsveç'te yaptığı bir araştırmada popülasyonun %4.8'inde klinik olarak kontakt dermatit tespit edilmiştir (29).

2.3.1. Kontakt Dermatitin Fizyolojisi

Kontakt dermatit klinik açıdan oldukça sık rastlanan bir olaydır. Kontakt dermatitler genel olarak üç grupta incelenmiştir.

1. İritan kontakt dermatitler
2. Allerjik kontakt dermatitler
3. Fotodermatitler.

Bu bölümde fotodermatit konusu ele alınmayıp, ayrı bir başlık altında incelenmektedir.

2.3.1.1. İritan Kontakt Dermatitler

Bir takım maddelerin deriye dışarıdan teması sonucu, maddenin konsantrasyonu ve temas süresine bağı olarak gelişen dermatitlerdir (29). Reaksiyon epidermal bir allerji mekanizmasına dayanmaz (26). Burada zararlı maddeye karşı derinin direkt cevabı söz konusudur. İritasyon, deriye temas eden maddenin epidermal proteinleri denatüre etmesi, stratum korneumun su tutma kapasitesini değiştirmesi gibi çeşitli mekanizmalarla meydana gelir. İritan kontakt dermatit için daha evvelce derinin hassasiyet kazanmış olması gerekmediğinden, maddeyle temasından hemen sonra meydana gelirler (29). Maddenin deriye ilk temasında ve daha sonraki temaslarında hep aynı reaksiyon (dermatit) görülür (26).

İritan kontakt dermatitler epidermal bir allerji mekanizmasına dayanmadan, normal derilerde asit ve alkali gibi kuvvetli veya kroton yağı ve sodyum lauril sülfat gibi zayıf iritan maddeler sebebiyle oluşan dermatitlerdir. İritan maddeler yeterli konsantrasyonda ve sürede her zaman, her insanda reaksiyon verirler. Bu reaksiyon hücrelerin zarar görmesiyle ilgili direkt toksik bir reaksiyondur. İritan madde derinin yağını çözümlüye eder, proteinleri çökerterek kimyasal bir oksidasyon meydana getirir. Bu fizikokimyasal hasar, sonradan epidermis hücrelerinde biyolojik hasara yol açar. İritan maddelerin birçoğu, tedrici olarak keratin tabakasında zarara sebep olup, keratin tabakasını çözer ve onun su tutma kapasitesini değiştirirler.

İritan kontakt dermatitler ikiye ayrılırlar:

- a) Primer iritan kontakt dermatitler
- b) Kronik kontakt iritasyon dermatitleri (relatif kümülatif dermatitler)

a) Primer iritan kontakt dermatitler:

Allerjik olmayan iritan bir maddenin temas ettiği yerde, her hangi bir şahısta ve ilk seferde meydana gelen yaralanma, yanma gibi enflamasyon olayıdır. Fiziksel bir travma veya kimyasal iritan maddelerin, deri dokusu ve hücrelerinde meydana getirdiği toksik ve sitolitik bir durumdur. İmmunlojik sistemle bir ilgisi yoktur.

Primer iritasyon, deride akut şekilde bir cevap oluşturur. Reaksiyonun başlaması ve düzelmesi kısa sürede olur. Kronik iritan dermatitlerde ise dermatit iritan maddeyle tekrarlanan temaslarda meydana gelir. Genellikle primer iritasyon kuvvetli iritanlarla, kronik iritasyon ise zayıf iritan maddelerle meydana gelirler (29).

İritan kontakt dermatitte, su, sabun, deterjanlar, alkaliler (soda, amonyak, çimento, tutkal, tebeşir); asitler (sülfirik, hidroklorik, nitrik asit); yağlar, organik çözücüler (ispirto, fuel oil, tiner, alkoller); okside edici ajanlar (benzoil peroksit, formaldehit, akrolein, kroton aldehid, sodyum hipoklorid); bitkiler (turunçgillerin kabuğu, sarımsak, soğan, kekik, anason, nane, rezene, hardal, kırmızı biber, haşhaş tohumu, adaçayı, tarçın, zencefil, kişniş, tütün, vb.); topikal ilaçlar (potasyum permanganat, heksaklorofen, katran, ditranol, gentian violet, civalı ilaçlar); hayvanlar (güve) sayılabilir (26, 29).

İritan kontakt dermatitte, allerjik kontakt dermatitin aksine iritan maddeyle temastan sonra bir süre geçmesine gerek yoktur. Bu yüzden tanıya gitmek çok kolaydır. Çünkü kontakta temasın ilgisi çok açıktır. Başlangıçtaki reaksiyon, allerjik dermatitin aksine, iritan maddenin temas ettiği bölgede ve iritan maddenin özelliğine bağlı olarak keskin sınırlıdır.

İritan kontakt dermatit oluşumunda rol oynayan faktörlerden biride kişiyle ilgili faktörlerdir. İritan maddeler ile temas olduğu andaki derinin durumu ve özellikleri reaksiyon şiddeti üzerinde rol oynar. İritasyon kişiden kişiye değişebilir. Derisi ince olanla, kalın olanda, kuru veya yağlı deriye sahip olanlarda reaksiyonun şiddeti değişir. İritanlardan daha az veya daha çok etkilenirler. Melaninin en büyük özelliği deriyi ultraviyole ışıklardan korumasıdır. Vitiligo ve albinismus gibi

melanin yokluğuyla ilgili hastalarda kısa süre bile olsa ultraviyole ışığa maruz kalmak şiddetli yanıklara neden olabilir. Zenciler sadece güneş yanıklarına değil, aynı zamanda keratoz ve epitelomlara karşı daha çok korunmuşlardır. Fotodermatitler; mesleki dermatitler görülmesine rağmen iritan ve allerjik kontakt dermatitler beyazlara nazaran daha az meydana gelir.

İritan dermatitlerde, dermatitin şiddetine göre değişmek üzere şu değişiklikler karakteristiktir:

- a - Erozyon ve ülserasyon vardır.
- b - Şiddetli iritasyonlarda dermisle epidermin ayrılmasına neden olan epidermal nekroz vardır.
- c - Hafif spongiosis vardır.
- d - Dikkati çeken balonlaşmayla ilgili olarak vezikül meydana gelir.
- e - İnterepidermal vezikül ve bül genellikle epidermin üst kısımlarında lokalizedir.
- f - Vezikül ve bül sıvısında polimorf nükleer lökositler, nötrofil ve lenfositler hakimdir.
- g - Nekrotik bölgelerde nötrofil bulunur (29).

b) Kronik kontakt iritasyon dermatitleri:

Az toksik olan iritan maddenin (zayıf asit ve alkaliler) uzun zaman içerisinde, tekrarlayan temaslarından oluşan dermatitlere kronik kontakt iritasyon dermatitleri denir. Kümülatif iritan dermatitler genellikle ellerde ve kollarda görülürler. Gerek işte gerek evde iritan maddelere en çok maruz kalan yerler ellerdir. Bacaklar ve ayaklar sulu vasatta pabuç, bot, çizme gibi giyecekler içerisinde uzun zaman kalırlarsa iritasyon dermatitleri görülebilir.

Sabunlar, deterjanlar, çamaşır suları ve organik çözücüler gibi zayıf iritan maddelerle meydana gelen dermatitler, bu maddelere uzun zaman maruz kalanlarda görülürler.

Relatif kümülatif iritan dermatitin başlangıcı, primer iritan dermatitin aksine yavaştır. Başlangıçta sadece kuruma görülür, çatlamalar olur. Bunu eritem ve ödem takip eder, nadiren vezikül ve papül görülür. Değişik derecelerde kaşıntı daima vardır.

İritan kontakt dermatit ile allerjik kontakt dermatiti ayırmak bazı durumlarda güç olabilir. Bazı hallerde ise iritan reaksiyon meydana getiren bir madde, aynı zamanda allerjik reaksiyona sebep olabilir. Bu durumda iritasyona sebep olmayacak konsantrasyondaki maddeyle yapılacak "patch testler" sorunu çözmeye yardımcı olabilir (29).

İritan Dermatitin Fizyopatolojisi:

İritan maddenin cilde temasında deride başlıca üç çeşit değişiklik meydana gelir:

i- Stratum korneumun üzerindeki ölü hücrelerin, lipidlerin, denatüre proteinlerin, suyun kaybıyla derinin kuruması ve su tutucu komponentlerin kaybı ile st. korneumun fonksiyon ve yapısında değişiklikler meydana gelir. Bariyer fonksiyonu bozulur ve elastisitesini kaybeder. İritan madde ile değişikliğe uğramış st. korneum tabakası ise çevre şartlarından daha kolay etkilenir.

ii- İritanlar, st. korneumun boynuzsu hücrelerinin içinden veya arasından geçerek epidermisi canlı hücrelerine ulaşırlar. İritan madde epidermis hücrelerinde stimülasyona bağlı olarak meydana gelen hipertrofiyi önlemek için, hücre ölümünü çabuklaştırmak suretiyle kompensasyon sağlanmaya çalışılır. Hiperplaziye sebep olur.

iii- İritan maddenin tesiriyle bozulmuş st. korneumda, koruyucu fonksiyonda bozulduğu için geçirgenlik artar. Bu ise sonraki iritasyonlardan derinin daha fazla zarar görmesine neden olur. Epidermal hücrelerin iritasyonu sonucu, iritan maddelerin dermise kadar ulaşarak enflamatuvar bir reaksiyonun başlamasına sebep olması sözkonusu olur (29).

İritan madde bunların hepsini meydana getirmeyebilir. Bazı iritanlar bu olgulardan bir veya ikisini meydana getirirken, bazıları iritan maddenin konsantrasyonuna, temas süresine ve sıklığına bağlı olarak bunların derece derece ortaya çıkmasına sebep olabilir.

2.3.1.2. Allerjik Kontakt Dermatitler

Allerjik kontakt dermatit deyimi Besnier'den dört sene sonra, ilk defa 1896 yılında Jadossohn tarafından kullanılmıştır. Pratik olarak hemen hemen bütün maddelerin kontakt dermatit yapabileceği kabul edilir, aksi halde madde non-toksiktir. Allerjik kontakt dermatitte allerjik reaksiyon, o olayı meydana getiren spesifik maddeye özeldir. Eğer bir kişi, bir hayvan veya onun kürküne karşı allerjikse bu onun diğer bütün hayvanlara ve kürklerine allerjik olacağı anlamına gelmez.

Allerjik reaksiyonlarda kullanılan önemli bazı terimlerin açıklamaları ise şöyledir:

Sensitizasyon: Hassaslandırma olayıdır. Bu bir kişinin veya bazı kişilerin, bazı maddelere karşı toleranslarında azalma meydana gelmesi ile ortaya çıkan hassasiyet durumudur. Bu kişi veya kişiler, bu maddeye maruz kaldıklarında diğerlerine göre farklı reaksiyonlar gösterirler. Bu olaya hassasiyet (sensitizasyon) denir.

Allerjen: Antijen deyimiyle aynı anlama gelen allerjen terimi, kendisine karşı vücutta özel immün cevap oluşturan madde şeklinde tanımlanabilir. Vücut proteinlerine afinitesi olan maddeler daha iyi antijenlerdir.

Hapten: Kendisi allerjen olmayan, fakat vücuda girince bazı proteinlerle birleşerek allerjenik özellik kazanan maddelerdir. Allerjenlerin çoğu hapten tabiatında basit maddelerdir. Ancak, komplike yapısı olan pek çok allerjen de vardır (29). Allerjik kontakt dermatit önceden hassasiyet meydana gelmiş kişilerde, kontakt allerjenlerle ortaya çıkan dermatitlerdir. Mekanizmadan geç tip hipersensitivite reaksiyonu sorumludur. Reaksiyonları başlatan allerjenler çevrede çok sık bulunan düşük moleküler ağırlıklı basit kimyasal maddelerdir. Hapten rolü oynayan bu maddelerin immünolojik özellik kazanabilmeleri için derideki bazı maddelerle (proteinlerle) birleşmeleri gerekir (26).

Allerjik kontakt dermatitin immünolojisi:

Allerjik kontant dermatit reaksiyonları esas olarak diğer allerjik reaksiyonlara benzediğinden genel olarak şu biçimde ikiye ayrılır:

1. Ani tip allerjik reaksiyonlar (anafilaksi, serum hastalığı, Arthus reaksiyonu, allerjik nezle, allerjik astım, allerjik konjunktivit, ürtiker).

2. Geç tip allerjik reaksiyon (allerjik kontakt dermatitler, bakteri, virüs, funguslar, greftlere karşı meydana gelen geç tip hassasiyet reaksiyonu).

Ani ve geç tip hassasiyet reaksiyonları arasında şu farklar bulunmaktadır:

Ani tip hassasiyet reaksiyonundaki antijenik materyal, genellikle polen ve yiyeceklerde olduğu gibi yüksek moleküler ağırlıklı kompleks proteinlerdir. Bu antijene karşı oluşan, sirküle eden antikorlar daima gösterilebilir (IgE antikorları, reajinik antikorlar). Klinik belirtiler antijenin alınmasından sonra, hemen dakikalarla ölçülebilecek kadar kısa bir zamanda meydana gelir. Reaksiyona düz kaslar, bronşioller, küçük kan damarları, histamin ve diğer kimyasal mediyatörleri salgılayan hücreler katılır. Reaksiyonun gelişmesi yirmi dakikada olur, iki saat içinde de geriler.

Geç tip reaksiyonda ise, allerjenler genellikle düşük molekül ağırlıklı basit kimyasal maddeler olup (haptent), immünolojik özellik kazanmak için derideki bazı maddelerle (proteinlerle) birleşmesi gerekir. Geç tip reaksiyonda sirküle edici antikorlar gösterilememiştir. Ani tip reaksiyonda rol oynayan histamin ya da diğer kimyasal maddelerin, geç tip allerjik reaksiyonda önemli rolü yoktur. Bu reaksiyonda, T- hücreleri, B- hücreleri ve makrofajların etkili olduğu sensitize lenfositlerle, antijenin karşılaştığı yavaş gelişen, komplike bir reaksiyon söz konusudur. Bu reaksiyon sırasında sensitize lenfositlerden "lenfokin" denilen maddelerin salınmasıyla, sensitize olmayan lenfositlerin reaksiyon alanına çekilmesi sağlanır. Lenfokinlerden en iyi bilineni makrofajların toplanmasına sebep olan ve makrofaj göçünü inhibe eden faktör denilen "MIF" dir. Diğer önemli lenfokinin ise, lenfosit proliferasyonuna sebep olan mitojenik faktördür. Lokal olarak uygulanan maddelere karşı, immünolojik bakımdan erken ve geç tip hipersensitivite reaksiyonları gelişebilir. Her iki tip reaksiyonda da lenfositlerin önemli rolleri vardır. Bu lenfositler iki ayrı gruptur:

1. B hücresi lenfositleri: Bunlar kontakt allerjik ürtikerlerde olduğu gibi, ani beliren tipteki reaksiyonlarda söz konusu olan antikor üretici plazma hücrelerinin ön belirtileri (prekürsör hücreleri) dir.

2. T hücresi lenfositleri: Bu hücreler geç tipte reaksiyonlarda rol oynarlar. Bunun en güzel örneği, lokal kullanılan ilaçlarla meydana gelen allerjik kontakt dermatitlerdir.

Allerjik egzamatöz kontakt dermatitin immünolojik olarak gelişimi şöyledir: (26, 29).

İmmünolojik cevap başlangıç aşamasında, allerjen (veya düşük molekül haptent) cildin yüzeyiyle temas eder. Allerjen ya da haptent burada epidermal proteinlerle reaksiyona girer ve haptent-protein kompleksi oluştuğunda tam bir antijen meydana gelir. Bu haptent-protein kompleksinin epidermisten penetre olmasıyla reaksiyonun ikinci safhası olan "tanıma safhası"

başlar. Bu reaksiyonun oluşması için immünokompetan antijenin lenfositler tarafından tanınması gerekir. Ancak, öncelikle bütün T- lenfositler, daha önce söz konusu antijenle hiç temas etmediklerinden antijene deneyimsizdirler. Antijene deneyimsiz bu lenfositler dermis için antijenle karşılaştıklarında antijene doğru çevrilirler ve antijeni tanımak üzere hafıza hücrelerini "memory cels" meydana getirmek üzere, derinin lenfatikleri vasıtası ile lenf nodüllerine nakledilirler. Allerjik egzamatöz kontakt dermatitte, sensitizasyonun aktarılmasında lenfatikler büyük rol oynar. Bölgesel lenf bezlerinin, deneysel olarak çıkarıldığı durumlarda allerjik kontakt dermatitin oluşması inhibe olur (30).

Reaksiyonun son fazı beyaz kan hücrelerinin çoğalmasındır. Sensitizasyon sonucu bağımlı T lenfositleri, afferent lenfatikler yoluyla lenf nodüllerine girerler ve immünoblastların, parakortikal kısımlarda çoğalmasına sebep olurlar. Böylece yeni yeni duyarlılaştırılmış lenfosit nesilleri ortaya çıkar. Bunlar büyük bir ihtimalle, allerjik kontakt dermatitte enflamatuvar reaksiyonu başlatan efektör hücrelerin prekürsörleridir.

Aynı allerjenin cildin yüzeyine yeniden teması ile aynı olaylar yeniden oluşur. Ancak bu defa, ön hassasiyet yaratan olayın sonucunda, deneyimli hücreler mevcuttur. Bu deneyimli T lenfositleri antijenle tekrar karşılaştıklarında, lenfokinler (aktif lenfosit ürünleri) üretirler, bunların sonucunda süratle sayısız enflamatuvar hücreler reaksiyona girerler. Lenfokinler diğer mononükleer hücreleri çeker, bütün bunlar ise çevre dokusuna ve hücrelerine zarar verir. Bu sırada vasküler permabilite artar, süratli ve şiddetli enflamatuvar reaksiyon meydana gelir. Böylece allerjik kontakt dermatit meydana gelmiş olur. Effektör T- hücrelerinin daha fazla üremesi ve farklılaşması mümkün olmadığından, duyarlılaşmış olan bu hücreler lenf nodüllerini terk ederek, kan yoluyla organizmada dolaşmaya başlar. Bu şekilde hassasiyet vücudun yalnız bir yerinde değil, her tarafında olduğundan, görünüşte lokal bir hadise olan allerjik kontakt dermatit, aslında sistemik bir hastalıktır.

Hassasiyetin meydana gelmesini takip eden devrede, antijenle tekrar karşılaşmada, vücutta bir hassasiyet zaten var olduğundan, allerjik reaksiyonların gelişmesi 24 - 48 saat gibi daha kısa bir zamanda olacaktır (29).

Allerjik kontakt dermatit genel popülasyonda deri hastalıkları arasında %5-15 oranında görülmektedir. Allerjenler çok çeşitli protein ve non-protein yapıda olabilirler. Boyalar ve ara ürünleri, yağlar, resinler, katran ve türevleri, kozmetikler, insektisitler, metaller, çeşitli bitkiler ve topikal ilaçlar allerjik kontakt dermatite yol açabilirler (26).

2.3.2. Kontakt Dermatitin Histopatolojisi

Klinikte görülen egzamanın, kontakt egzama olup olmadığını anlamak için biyopsi yapmak çoğu zaman yeterli olmaz. Çünkü allerjik kontakt dermatit ve iritan kontakt dermatitler benzer özellikler gösterir. Ayrıca iritan kontakt dermatit ile allerjik kontakt dermatitin histopatolojik

ayırımında son derece zordur. Histolojik olarak iritan ve allerjik kontakt dermatitin ikisinde de intra- ve intrasellüler ödem, papiller dermada ödem, süperfisyel prevasküler enflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır. Her ikisinde de subepidermal vezikülasyon bulanabilir.

İritan kontakt dermatitte intraepidermal veziküller yırtılabilir ya da epidermal nekroz sebebiyle dermoepidermal ayrılma görülür. Allerjik kontakt dermatitte intraepidermal spongiotik vezikülün patlaması ya da papiller dermisteki ödem sekonderdir. Lezyonda derin mononükleer infiltrasyon ve spongiosis (intersellüler ödem) bulunması allerjik reaksiyonu destekler, piknosis ve polimorfnükleer lökositler ise iritan dermatit lehine bulgulardır. Ancak ultramikroskopik incelemede iritan dermatitlerden farklı olarak, allerjik reaksiyonlarda lenfositlerle aktive olan Langerhans hücrelerinin görülmesi ile allerjik kontakt dermatitle, iritan dermatitin ayırımı yapılabilir.

İritan kontakt dermatit ile allerjik kontakt dermatit arasındaki histopatolojik diğer farklar ise şöyledir:

1. İritan kontakt dermatitte erezyon ve ülserasyon görülebilirken, allerjik kontakt dermatitte genellikle bulunmaz.

2. İritan kontakt dermatitte erken safhada reaksiyon epiderminin üst kısmındayken, allerjik kontakt dermatitte ise epiderminin alt kısmındadır.

3. İritan kontakt dermatit spongiosis (intersellüler ödem) hafif görülürken, allerjik kontakt dermatitte belirgin spongiosis intra epidermal spongiotik vezikülle sonlanır.

4. İritan kontakt dermatitte balonlaşma belirgindir. Allerjik kontakt dermatitte ise hafiftir.

5. İritan kontakt dermatitte lokal ya da epidermisi tamamiyle kaplayan nekroz ve nekrotik keratinositler vardır. Allerjik kontakt dermatitte ise nekrotik keratinositler yoktur.

6. İritan kontakt dermatitte balonizan foküste nekrozda nötrofiller, piknosis ve polimorfnükleer lökositler bulunmasına karşılık, allerjik kontakt dermatitte spongiosite eozinofil ve lenfositler derin mononükleer infiltrasyon vardır.

7. Ultramikroskopta iritan dermatitte langerhans hücresi görülmezken allerjik kontakt dermatitte görülür (29).

2.3.3. Kontakt Dermatite Neden Olan İlaç ve Maddeler:

Günlük hayatımızda kullandığımız pek çok ilaç, kimyasal maddeler ve bitkiler kontakt dermatite neden olabilir. Bunların belli başlı olanları şunlardır: Sabunlar, deterjanlar, alkaliler, asitler, yağlar, organik çözücüler, okside edici ajanlar, metaller, plastik maddeler, pestisitler, kozmetikler, bitkiler, topikal ilaçlar, hayvanlar vb. (29).

Deriye temas ve nüfuz eden kimyasal maddeler (molekül ağırlıkları genellikle 1000'nin altındadır) hücre-aracılıklı immünolojik cevap oluşturarak, allerjik kontakt sensitizasyon oluştururlar. Deri ile limfoid dokuya bağlı olarak kimyasalların etkileşimi, deriye spesifik T lenfositlerin aktivasyonu ve yayılması ile sonuçlanır. Sonuçta bunu takiben, bu T lenfositlerle aynı ya da çapraz reaktif kimyasallar deride tipik enflamatuar deri reaksiyonu meydana gelmesine neden olmaktadır (31).

Bitkiler nedeniyle meydana gelen dermatitlere "fitodermatitler" denir. Bitkisel dermatitlere otu ya da odunsu bazı bitkiler, doğal olarak yetişenlerin yanısıra çeşitli amaçlarla kültürü yapılan bazı bitkiler, bazı meyve ve sebzeler neden olmaktadır. Dermatit yapan çok çeşitli bitki türleri olduğu gibi, kök, gövde, meyve, tohum gibi bitkilerin çeşitli kısımları, bitkilerde bulunan çeşitli yapılar (diken, sert tüy, kıymık v.s.) ve bitkilerin seskiterpen lakton, oleorezin gibi sekonder ürünleri cilde temas ettiklerinde iritan ve allerjik kontakt dermatitlere sebep olmaktadır.

Bitkilerin içerdikleri sekonder ürünler ise şunlardır:

Alkaloitler	Karotenoid pigmentler
Uçucu yağlar	Glikozitler
Reçineler	Tanenler
Balsamlar	Kauçuk

Alkaloitler; İyi bilinmelerine rağmen dermatolojistleri pek fazla ilgilendirmezler.

Uçucu yağlar; Sensitizasyona neden olabileceklerinden, dermatolojistleri en çok ilgilendiren sekonder üründür. Uçucu yağlarda bulunan maddeler dört grupta toplanabilmektedir:

1. Terpenik maddeler
2. Aromatik maddeler
3. Düz zincirli hidrokarbürler
4. Azot ve kükürt taşıyan bileşikler

Bunlardan en çok terpenler ve fenolik bileşikler dermatolojistleri ilgilendirmektedir.

Reçineler; Bitkilerde fizyolojik olaylar sonucu ya da patolojik bir etkenle (bitkinin yaralanması ya da çizilmesi ile) meydana gelen katı uçucu olmayan ve suda çözünmeyen karışımlar olup, eczacılıkta ilaç hammaddesi ya da ilaç yardımcı maddesi olarak kullanılmaktadırlar. Reçineler bitkilerde uçucu yağ içinde erimiş olarak "oleorezin" ya da zamklarla birlikte bulunur ve "gumirezin" adını alır. Bir çok bitkideki sensitizer madde oleorezin fraksiyonundadır. Oleorezin, bitkide bulunduğu gibi polendede bulunmaktadır (29, 32).

Bitkiler aleminde kontakt dermatit yaptığı saptanmış pek çok familya bulunmaktadır. Bunların arasında günlük hayatımızda kullandığımız pekçok sebze, meyve, evimizde ve çevremizde ürettiğimiz süs bitkileri vb. bulunmaktadır.

Sensitizasyona neden olan sebze ve meyvelerden bazılarını şöyle sıralayabiliriz (33):

Familya	Tür	Türkçe adı
Bromeliaceae	<i>Ananas sativa</i>	Ananas
Compositae	<i>Cichoriumintybus</i>	Hindiba
"	<i>Cynara scolymus</i>	Enginar
"	<i>Lactuca sativa</i>	Kıvırcık salata
Cruciferae	<i>Armoracia rusticana</i>	Bayırturpu
"	<i>Brassica oleraceae var. capitata</i>	Lahana
"	<i>Brassica oleraceae gummiifera</i>	Brüksel Lahanası
Graminea	<i>Zea mays</i>	Mısır
Leguminasae	<i>Phaseolus vulgaris</i>	Fasülye
Liliaceae	<i>Allium cepa</i>	Soğan
"	<i>Allium sativum</i>	Sarımsak
"	<i>Allium porrum</i>	Pırasa
"	<i>Allium schoenoprasum</i>	Sibulet
"	<i>Asparagus officinalis</i>	Asperj- kuşkonmaz
Rosaceae	<i>Prunus persica</i>	Şeftali
Rutaceae	<i>Citrus türleri</i>	Limon,portakal,greycfurt
Solanaceae	<i>Lycopersicum esculantum</i>	Domates
Umbelliferae	<i>Apium gravilens var. rapaceum</i>	
"	<i>Daucus carota</i>	Havuç
"	<i>Petroselinum sativum</i>	Maydanoz

Aşağıda kontakt dermatite neden olan bitkilerin ve familyalarının önemli olanları adlarına göre sıralanmıştır:

AMARYLLIDACEAE (Nergisgiller)

Bu familyadaki bazı bitkilerin hem iritan, hem allerjenik etkisi vardır. *Narcissus* (fulya, nergis, zeren), *Galanthus* (kardelen), *Hippeastrum* (Barbados lily), *Crinium*, *Haemantus* (Blood lily) ve *Panocratium* (kumzambağı) cinsleri, bu familyadaki iritan ve allerjenik etki gösteren

cinslerdir (34). Bu bitkilerden *Narcissus*, *Crinum*, *Haemanthus*, *Pancratium*, *Hippeastrum* bitkileri iritan reaksiyon meydana getirmektedirler. Bu bitkilerle temas edilen yerlerde şiddetli kaşıntı görülür (35).

Narcissus, *Hippeastrum* ve *Galanthus* bitkileri allerjenik etkiye sahiptir. Toprak altı kısımlarında bulunan rafit ve alkaloidlerin allerjen olduğu düşünülmektedir. *Narcissus* bitkisinin hem yapraklarının, hemde çiçeklerinin allerjenik olduğu "patch" testlerle tespit edilmiştir. Dermatitlere özellikle işi icabı bu bitkiyi toplayanlarda, kesenlerde, demet yapanlar ve çiçekçilerde daha çok rastlanır (36).

ANACARDIACEAE (Antepfıstığıgiller)

Anacardium occidentale "Cashew nut" (Amerikan baladur ağacı) Güney Afrika'da yetişen ve çekirdeği yenen bir ağaçtır. Meyve kabuğundan çıkarılan yağ ve "Cashew nut shell oil" allerjenik bir reçinedir. Endüstride baskı mürekkebi, daktilo silindiri yapımında, cilacılık, döşemecilik gibi alanlarda kullanılmaktadır. Bunların her biri allerjen kaynağıdır (37).

Toxicodendron türleri; Amerikada yerli olarak yetişen tırmanıcı, odunlu bitkilerdir. Bu cins önceleri, ülkemizde de yetişen *Rhus* cinsinin bir seksiyonu olarak görülürken, günümüzde ayrı bir cins olarak kabul edilmektedir. "Poison ivy, poison oak, poison sumac" gibi İngilizce adlarla anılan bu cinsin ait türlerin, kuvvetli iritasyon ve allerjik dermatit yapan etkisi vardır (29). Poison ivy, poison oak ve poison sumac benzer antijenleri içerirler ve benzer dermatitleri meydana getirirler (38).

Rhus radicans; (*Toxicodendron radicans*) "Poison ivy, poison vine" Çalı veya çalimsı olan Birleşik Amerika ve Kanada'da yetişen tırmanıcı, odunsu bir bitkidir. Allerjen maddesi polenler hariç, bitkinin tüm kısımlarında bulunan renksiz ya da süt beyazındaki oleorezindir.

Rhus toxicodendron "Poison oak"

Rhus diversiloba (*T. diversilobum*), "Western poison oak"

Rhus vernix (*T. vernix*), "Poison sumac", bu cinsin dermatite neden olan türleridir (29, 38).

Rhus (*Toxicodendron*) türleri, "poison ivy, poison oak ve poison sumac" özellikle dermatit yapan bitkilerin başında gelmektedir. Hassas kişilerde, bitkiyle (sap, dallar, yaprak) temastan birkaç saniye sonra dermatit meydana gelebilir. Hassasiyet çok değilse, o zaman 24-48 saat sonra, bazen de 8-10 güne kadar uzayabilir (39). Teması takiben kaşıntı, eritem, papül ve vezikül meydana

gelir. Lezyonlar genellikle hatlar halindedir. Siddetli durumlarda ödem ve bül görülür. Bazen de lezyonlar o kadar şiddetli olabilir ki, genel bir hastalık tablosu (ürtikeryel, morbiliform, eritema multiformeye benzeyen erupsiyonlar) gösterir (40).

APOCYNACEAE (Zambakgiller)

Çoğunlukla tropik bölgelerde yetişen ve ekseriyetle süt borusu taşıyan, yaprak dökmeyen ağaç ve ağaççıklardır.

Nerium oleander (zakkum); Güney ve Batı Anadolu'da dere yataklarında ve su kenarlarında yetişmektedir. Süs bitkisi olarak park ve bahçelerde yetiştirilmektedir. Yükselselen ve yapraklarını dökmeyen bir bitkidir (41). Kontakt dermatit evvelce hassasiyet kazanmış kişilerde, zakkum yapraklarının koparılması ile birlikte meydana gelir. Yaprığın ağızda çiğnenmesi ve yenmesiyle de zehirlenme olabilir (29).

Vinca (Cezayir Menekşesi); Van Hecke'nin bir yayınında 39 yaşında bir erkek hastada, işi gereği *Vinca* bitkisinden vinkamin-tartarat ekstresi elde ederken, allerjik kontakt dermatit meydana geldiği bildirilmiştir. Hastada standart Avrupa allerjen serisi ile "patch" test yapıldığında negatif cevap alınmasına rağmen, vinkamin-tartaratının %1.06'lık konsantrasyonundaki solüsyonuyla pozitif allerjik reaksiyon meydana gelmiştir. Yazar tarafından olgu, *Vinca* bitkisinden ekstre elde edilmesi esnasında, havaya yayılan partiküllerin meydana getirdiği (airborne) egzamatöz bir kontakt dermatit olarak değerlendirilmiştir (42).

ARACEAE (Yılanyastığıgiller)

Philodendron (beşparmak, aslanpençesi), *Monstera* (devetabanı), *Scindapsus*, *Arisaemia*, *Arum* (Yılanyastığı, yılanbıçağı, gavurpancarı), *Dieffenbachia* (difenbahya) türlerinin kontakt dermatit yaptığı saptanmıştır. Bunlardan bazıları sensitizer madde ihtiva edip (*Philodendron*, *Scindapsus* türlerinde olduğu gibi) allerjik dermatitler, bazıları allerjik kontakt dermatite ilaveten, rafitleriyle (*Scindapsus*, *Arum maculatum*'da olduğu gibi) iritan dermatitler meydana getirirler (43, 44, 45).

BROMELIACEAE (Ananasgiller)

Ananas comosus (Ananas); Meyveleri proteolitik bir enzimolan bromelin ve ilaveten rafit ve sitirk asit ihtiva eder. Bunlar nedeniyle iritan özelliktedir. Çiğ ananas çok fazla yenildiği zaman dudaklarda, ağızda yanma hissi olur. Dermatitlere bilhassa ananas konservesi yapımında çalışan ve koruyucu önlemler almayan işçilerde rastlanır (46).

CANNABINACEAE (Kenevirgiller)

Humulus lupulus (Serbetçiotu, mayaotu); Serbetçiotunu toplayanlarda, yalnız eylül aylarında dermatitlere rastlanmıştır. Bitkinin ihtiva ettiği yağ ve reçinede bulunan humulon ve lupulon maddelerinin allerjen içerdiği tahmin edilmektedir (47).

COMPOSITAE

Compositae familyası bitkileri, dünyadaki çiçekli bitkilerin en geniş ikinci familyasıdır. Bilinen 25.000 türden yaklaşık 200'den daha fazlasının allerjik kontakt dermatite sebep olduğu bilinmektedir. İlave olarak, bitki ve deri arasındaki direkt temas, ekzemanın formlarını belirler. Memleketimizde 130 cins ve 1120 kadar türü bulunur (29, 48).

Compositae familyasının en önemli allerjeni bir lakton halkasına bağlanmış seskiterpenden oluşan seskiterpen laktonlar (SL) dir. Hayvanlarda yapılan deneylerde, allerji oluşturan SL'da uçucu !Ó- metil grubu bulunmaktadır. Ó- metil grubu bağlı lakton halkasının olması, allerjinin başlaması için gereklidir ancak yeterli değildir. İnsan deneylerinde metil grubu bağlanmış bütün SL'ın tümünün allerjen olmadığı bildirilmektedir (48).

Compositae familyası türlerinden, *Chrysanthemum* türleri çiçekçilikte önemli bitkiler olup, çiçekçiler ve bahçıvanlar arasında en çok allerjik kontakt dermatit meydana getiren bitkilerdir. Dermatit genellikle çiçek açma ve polen mevsiminde görülmektedir. Allerjen olarak seskiterpen laktonlar tespit edilmiştir.

Compositae familyasının yenebilir türlerinden *Cichorium endiva* (yabani marul, acı marul), *C. intybus* (hindiba), *Lactuca sativa* (marul), *Cynara scolymus* (enginar) en iyi bilinenleridir.

Cichorium endiva ve *Lactuca sativa*, salata yapmak için yetiştirilen türlerdir. Daha önce egzamatöz lezyon geçirmiş cildin, taze *Lactuca* yapraklarıyla temasından sonraki bir kaç dakika

içersinde meydana gelen, veziküller, kuvvetli kaşıntılı erupsiyonun, ani tip allerji sebebiyle oluştuğu yazar tarafından ifade edilmektedir. Allerjen seskiterpen laktondur. *L. sativa* ile *C. endiva* arasında çapraz reaksiyon vardır (48, 49).

CRUCIFERAE (Turpgiller)

Kontakt dermatit yapan türler:

Alliaria officinalis, *Armoracia lapathifolia*, *Brassica olearacea*, *Brassica nigra* (siyah hardalotu), *Capsella bursa pastoris* (çobançantası), *Lepidium sativum* (tere), *Raphanus sativus* (turp), *B. olearacea var. capitata* (lahana), *B. olearacea var. gemmifera* (brüksel lahanası), *B. olearacea var. botrytis* (karnıbahar) gibi çok yaygın türlerin kontakt dermatit yaptığı bildirilmektedir (29, 50, 51).

CUCURBITACEAE

Ecballium elaterium (Eşekhiyarı, acı dülek); meyvalarının öz suyunda bulunan elelerin adlı bileşik iritan özelliğindedir. *Ecballium*'un öz suyunu sinüzit için burnuna damlatan bir hastada, kısa bir süre sonra, hastanın yüzünden başlayan akut ürtiker ve quincek ödeme kadar giden bir şekilde yüzde eritem, ödem meydana geldiği bildirilmiştir (29).

EUPHORBIACEAE (Sütlegengiller)

Euphorbia peplus; yaprağından küçük bir parça alarak, kontrollarda yapılan "patch" testlerde iritan tipte cevaplar alınmıştır (52).

Ricinus communis (Hintyağı bitkisi); gövde, yaprak ve meyveleri dermatite neden olabilmektedir (53).

LABIATAE

Salvia officinalis (Tıbbi adaçayı); Alantolakton ihtiva eden bu bitki allerjik kontakt dermatit meydana getirir ve pozitif "patch" test reaksiyonu verir (54).

Thymus (kekik) ve *Rosmarinus* (biberiye, kuşdili) türlerinin esansları allerjik dermatite sebep olurlar (29).

Mentha X piperita var. citrata; Nane ile oluşan kontakt dermatit ilk Sams tarafından 1940'da tanımlanmıştır. Parfümlerde, diş macunlarında, gıdalarda, gargaralarda, ağız sularında bulunan nane yağının allerjik kontakt dermatit yaptığı bilinmektedir. Nane yağında bulunan mentol, limonen, fellandren, pinen ve sineol'ün kontakt dermatite etkili oldukları çeşitli vakalarda belirlenmiştir (55).

LAURACEAE (Defnegiller)

Laurus nobilis (defne); Defne yapraklarından elde edilen ve kostunolit ve dehidrokostuslakton-8 gibi seskiterpen laktonlar taşıyan ekstrelerin allerjen oldukları kobaylar üzerinde yapılan araştırmalarla tespit edilmiştir. (56).

Cinnomomum türleri (taçın); baharat olarak memleketimizde yaygın olarak kullanılmaktadır. Farklı türlerinin kimyasal yapısı farklıdır. Örneğin; *Cinnamomum cassia* kabuğu % 70-90 oranında sinnamik aldehit ihtiva ederken *C. zeylanicum* yaprağında sadece % 7 oranında sinnamik aldehit bulunmaktadır. Allerji tarçın esansına bağlı olarak gelişmektedir. Dermatitler genelde elerde görülmektedir (29).

LEGUMINOSAE (Baklagiller)

Oldukça geniş yayılışlı ve çok zengin bir familyadır. Ülkemizde 61 cins ve 900'den fazla türü bulunur. İnsanlar ve hayvanlar için çok önemli gıda maddesi olan türleri vardır. Birçok türü de süs bitkisi olarak kullanılır, ilaç sanayiinde kullanılan türleride bulunmaktadır (57).

Proteinaz içeren iki tür, *Arachis hypogaea* (yerfıstığı) ve *Mucuna pruriens* dermatite neden olan türleridir.

Phaseolus vulgaris (fasulye); Fasüyenin ihtiva ettiği fitoaglutininler sebebiyle, fasulye ekstreleri antijenik bulunmuşlardır (29).

LILIACEAE (Zambakgiller)

Soğan, rizom ya da yumru şeklinde toprak altı gövdesine sahip çok yıllık, otsu bitkileri içermektedir.

Allium cepa (soğan); Karbonhidratlar, yağ, organik asitler, vitaminler ve alliin türevleri taşır. Soğanın yakıcı etkisi özellikle allil-propil disülfür taşıyan uçucu yağından gelmektedir (29). Daha çok mutfak işlerinde çalışanlarda, aşçı ve yardımcılarında olmak üzere bazı kişilerde soğan, sarımsağa karşı hassasiyet görülebilmektedir. Bu kişilerde genellikle parmak ucu egzaması ve soğan sol elde tutulduğundan dolayı sol el avuç içinde lezyonlar meydana gelmektedir (58).

Allium sativum (sarımsak); Soğan gibi karbonhidratlar, vitaminler ve kükürtlü bir uçucu yağ taşımaktadır. Hastanede aşçı yardımcısı olarak çalışan bir erkek hastanın anlattıklarına göre, özellikle sarımsakla temas ettiği zamanlar 24 saat içinde, parmak uçlarında daha fazla olmak üzere, parmaklarında uyuşma, karıncalanma, batma şeklinde şikayetler meydana geliyordu. Hastaya bazı sebzelerle yapılan "patch" testde, sarımsakla kuvvetli, soğanla orta derecede pozitif neticeler alınmıştır (29).

MORACEAE

Ficus carica (incir); Bu tür, fotosensitizer madde olan furakumarinleri (psoralen ve bergapten) içerir ve bu sebeple fotodermatite neden olur. Taze incir yaprağından % 1 oranında furokumarin elde etmek mümkündür.

İncir dermatitlerindeki lezyonlar 2 şekilde görülür:

1- Ham incirlerin kendileri, özsuvarı ya da yapraklarıyla meydana gelen büllöz ya da dizidroiform lezyonlar,

2- Kuru incirlerin paketlenmesi sırasında, korneum tabakasının mukavemetinin kırılmasıyla meydana gelen ve allerjik bir hadise kabul edilen linkenoid görünümünde belirtiler ki, bunlar daha ziyade mesleki olarak meydana gelirler (29).

Dermatitis *Ficus carica* da denilen incir dermatitinde, ham incir özsuvarı ya da incir yapraklarının sütü ile temas eden bazı kimselerde, güneşe maruz kaldıktan sonra temas yerlerinde, eritemli bir zeminde, vezikül ve büll ile karakterize fotodermatit tablosu meydana gelmektedir (59).

ORCHIDACEAE

Vanilla planifolia (Vanilya); Tropikal bölgelerde yetişen tırmanıcı bir bitkidir. Özel kokulu vanilin maddesi, yeşilken toplanan ve sırası ile kuru ve nemli ortamlarda kurutulan, olgunlaşmamış meyvelerden meydana gelir. Vanilizm, meyveleri toplayan işçilerde meydana gelen, ödemli, eritemli kontakt dermatite verilen addır. Bu dermatit bazen bronkospazm, rinit ve vertigo ile birlikte görülür (58).

RUTACEAE (Turunçgiller)

Tropik ve ılıman bölgelerde yetişen 150 cins ve 1000 kadar türü bulunur.

Citrus türleri dermatolojik yönden büyük önem taşır. Memleketimizde birçok Citrus türü başlıca Güney ve G. batı Anadolu ve Rize çevrelerinde bulunan uçucu yağ ve uçucu yağın % 90-95'ini oluşturan limonen dermatite neden olur.

Citrus aurantium var. bergamia (Bergamot); Çiçeklerinden turunç çiçek suyu yapılır. Meyvesinden bergamot esansı çıkarılmaktadır. Meyve ve kabuklarından sıkılmak suretiyle elde edilen esansta; % 40 terpenik karbürler, % 30-45 linalil asetal ve % 5 bergapten bulunur (29). Bergapten (5-MOP; 5-metoksipsoralen); hypopigmentasyon tedavisinde daha yaygın olarak kullanılan 8-MOP (8-metoksipsoralen)'den daha az fototoksiktir (60).

Citrus limona (limon); Limon ağacının meyvelerinin kabuklarından elde edilen uçucu yağın, % 90'ı limonendir. Ayrıca bu yağda kumarin türevi bir madde olan, 5,7-dimetoksi-kumarin yapısında "sitropten" bulunur. Limon, limon yağında bulunan terpenler (limonenler) sebebiyle, hassas şahıslarda sensitizasyon meydana getirebilmektedirler.

Citrus sinensis (Portakal); Meyve kabuğundan elde edilen uçucu yağın % 90 95'i limonendir. Kumarin türevi "orapten" bulunur (29).

Citrus türlerinin hepsinde mevcut en önemli sensitizer; d-limonendir. d-limonenin hem iritan hem allerjik etkisi vardır. Olguların çoğu allerjik olmaktan ziyade, iritan dermatitler şeklindedir (61).

Citrus aurantifolia (misket limonu); Yurdumuzda misket limonu olarak adlandırılan *C. aurantifolia*'nın da psoralen içerdiği ve benzer etkilere neden olduğu belirtilmektedir (62).

Ruta graveolens (sedefotu); Yapraklarında diğer Rutaceae familyası üyeleri gibi ihtiva ettikleri 5-MOP ve 8-MOP'den dolayı fitofotodermatit meydana getirebilmektedir (63).

SOLANACEAE (Patlıcangiller)

Atropa belladonna (güzel avratotu); Yaprakları ve köklerinden hiosiyamin, atropin ve skopolamin alkaloidleri elde edilir. Bitki özsuyu eritem, ödem ve vezikülasyon şeklinde ortaya çıkan dermatite neden olmaktadır (29).

Solanum tuberosum (Patates); Patatese karşı hassasiyet reaksiyonları gelişebilmektedir. Özellikle atopik ev hanımlarında patatesle temas ettiklerinde aksırma, burun akıntısı ve ürtiker şeklinde ani tip hipersensitivite reaksiyonları gösterebilirler. Patatesteki allerjen bilinmemektedir (64).

UMBELLIFERAE

Fitofotodermatit tipi bitkisel dermatit oluşturan bitkileri içeren bir familyadır. Bu bitkilerde de fotosensitizasyona neden olan furokumarinlerdir. Bu familyadan kontakt dermatite neden olduğu bilinen bazı türler şunlardır: *Anethum graveolens* (dereotu), *Apium graveolens* (kereviz), *Daucus carota var. sativa* (havuç), *Pastinaca sativa* (pastina-yaban havucu), *Petroselinum crispum* (maydanoz), *Pimpinella anisum* (anason) (29).

Apium graveolens (kereviz); Kereviz hem allerjiktir, kontakt dermatite hem de fotokontaktdermatite sebep olmaktadır (5).

Daucus carota var. sativa (havuç); Kökü yenen otsu bitkilerdendir. Sebze endüstrisinde en çok rastlanan sensitizerlerdendir. Sensitizasyon çiğ veya pişmiş havuçla olabilir. Dermatit ya sadece ellerdedir ya da kollarla yüz, boyuna da yayılmaktadır. Kaşıntı eritem ödem vardır (29).

Pastinaca sativa (yabani havuç); Yabani olarak yetişen bir bitkidir. Fitofotosensitizasyona neden olmaktadır. Bir fotosensitizasyon reaksiyonunun meydana gelebilmesi için nemli ortam lazımdır. Psoralen benzeri maddeler içerdiği ve bunlar aracılığı ile fotosensitizasyona neden olduğu bilinmektedir (5).

URTICACEAE (Isırgangiller)

En önemli kontakt dermatite neden olan tür;

Urtica dioica (Isırganotu)'dur. Ülkemizde oldukça yaygın yetişmektedir. Bitki üzerindeki tüyler histamin, asetilkolin ve diğer kimyasal maddeler taşıyan yakıcı ve iritan tüylere sahiptir. Bu nedenle, temas edenlerde iritan dermatitler meydana getirirler (29).

2.4. Foto-dermatit

2.4.1. Foto-dermatitin Tanımı

Fotosensitivite, ışık enerjisine karşı derinin gösterdiği anormal ve ters reaksiyonlara verilen geniş bir deyimdir. Fotosensitizer olarak bilinen birçok madde, beraberinde güneş ışığına veya benzer bir ışığa maruz kalındığında anormal reaksiyon gösterebilir. Işığa duyarlı kontaklanlar sebebiyle deride meydana gelen bu dermatitlere genel olarak kontakt fotodermatitler denir.

Kontakt fotodermatitlerin oranında son zamanlarda artış görülmektedir. Bunun sebebi sabunlar, kremler ve diğer topikal ilaçlara ilave edilen antibakteriyel ajanlardır. Bu maddelerin uygulanması ile beraber güneş ışığına maruz kalmada, hatta bazen yapay ışıklara maruz kalmada fotosensitizasyon meydana getirebilir.

2.4.2. Fotodermatitin Histopatolojisi

Işık etkisiyle oluşan reaksiyonun patojenezine göre dermatitler ikiye ayrılır:

1. Fototoksik kontakt dermatitler (Fototoksinlerle meydana gelenler)
2. Fotoallerjik kontakt dermatitler (Fotoallerjenlerle meydana gelenler)

Fakat birçok kimyasal madde, muhtemelen hem fototoksik hemde fotoallerjik olarak tesir ederler. Işık etkisiyle aktive olan ilaç ve kimyasal maddeler yeterli dalga boyunda radyasyona maruz kalmadan etkisizdirler. Bunların çoğu yüksek konsantrasyon ve uygun ışık varlığında fototoksik olabilirler (29, 62).

Fotodermatitin gerçekleşmesi için aşağıdaki kriterler geçerlidir:

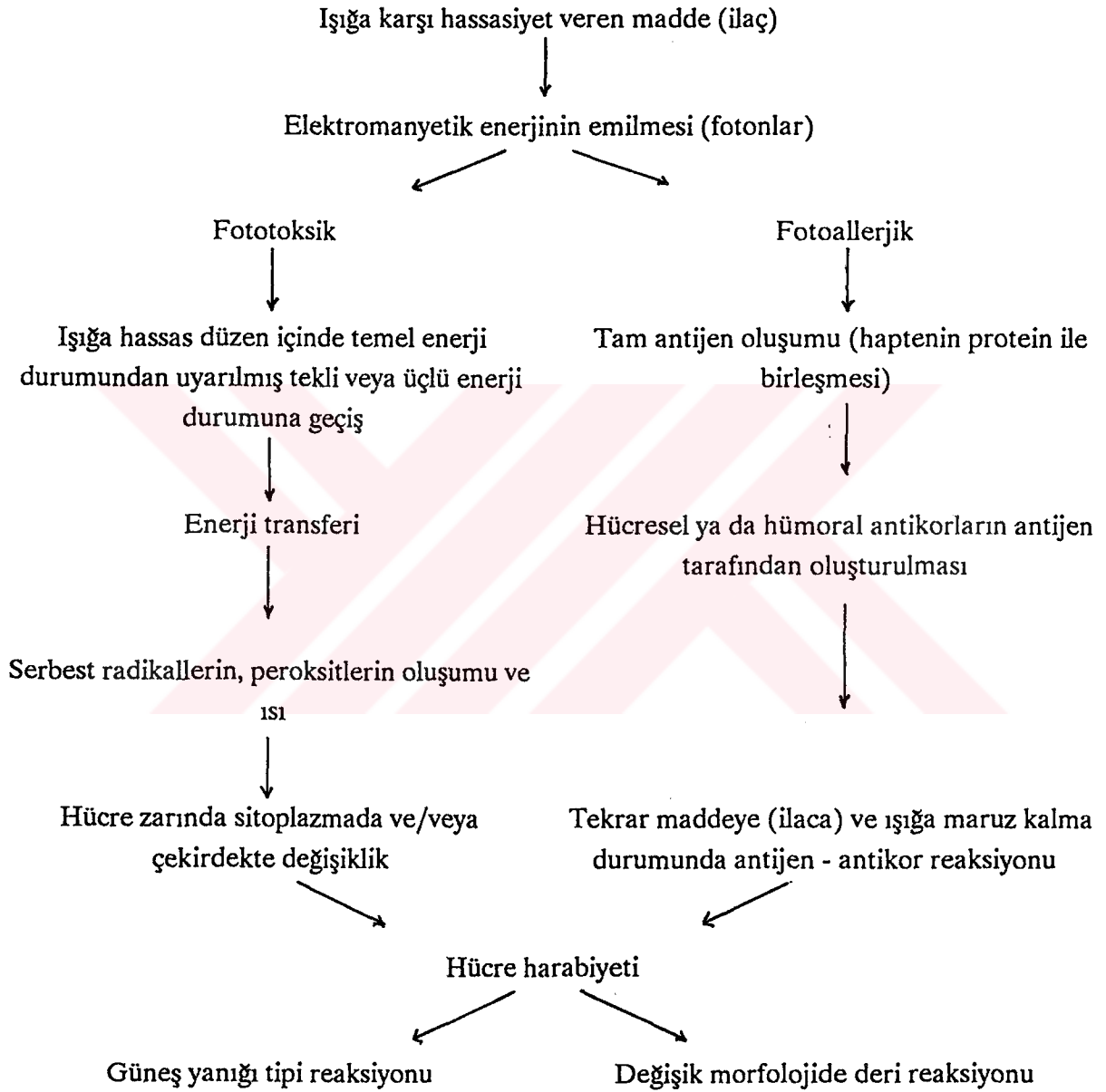
1. Derinin durumu (sağlam olup olmadığı), nemi, temperatur, pH, derinin fizyolojik ve immünolojik durumu,
2. Fotokontaktanın absorpsiyon spektrumu, yapısal karakteristikleri, stabilitesi,
3. Maddenin çözünebilirliği ve deriden penetrasyon gücü,
4. Fotokontaktanın total dozu veya konsantrasyonu,
5. Fotokontaktan ile ışığın temas süresi,
6. Reaksiyonu aktive edici ışığın total dozu.

Gerek fototoksik gerekse fotoallerjik olsun, her ikisinde ortak özelliği, dermatitin ışık etkisiyle ortaya çıkışıdır. Fotosensitizer maddeler, genellikle molekül ağırlığı 500' den küçük olan, düşük ağırlıklı maddelerdir. Bu maddeler ultraviyole ışığı veya kısa dalga görünen ışıkla (280-600 nm dalga boyunda) ışıklandırıldığı zaman primer iritan veya sensitizer haline dönüşür.

Bütün fotosensitivite işleminin ilk dönemi, fotonların fotosensitizerler tarafından absorpsiyonuna bağlıdır. Aktive olmuş moleküller, ışığın aksiyonu ile hapten gibi tesir eden yeni bir maddeye dönüşebilir. Bu da kimyasal olarak başka maddelerle (Örneğin; protein) birleşerek tam bir antijen (fotoallerjen) meydana gelir. Fotoallerjende dermatite neden olur (29). Fotosensitizasyon olayının mekanizması şekil 2.2. de şematize edilmiştir.

Işığa duyarlılık derinin rengine, yaşa ve mevsime göre değişiklikler gösterebilmektedir. Kızıl veya açık renk saçlı ve derililer, koyu renk saçlı ve derililere göre ışığa daha duyarlıdır. Yaşa göre duyarlılık ise; eğer 30-50 yaşlar arası % 100 kabul edilirse 60-90 yaşlarda bu oran % 65, 6-12 yaşlarda ise % 50' dir.

Şekil 2.2. Fotosentizasyon olayının mekanizması (65).



Ayrıca her fotosentizer madde, yalnız spesifik dalga boyundaki ışığı absorbe eder.

İlaçların veya kimyasal maddelerin ışığın etkisi ile ciltte oluşturduğu reaksiyon türlerinin ilki; fototoksik dermatitlerdir.

2.4.2.1. Fototoksik Dermatitler

Fototoksik maddeler derinin ultraviyole ışığa veya görünür ışığa karşı reaktivitesini arttıran maddelerdir. Aslında fototoksisite, bitkiler tarafından mikrop ve diğer asalakların saldırılarına karşı kendilerini korumak için geliştirilmiş bir mekanizmadır (29, 66). Fototoksik reaksiyon, fototoksik madde ve uygun dalga boyu ile yoğunluktaki ışığın mevcudiyetinde allerjik olmayan (non-immünolojik) bir mekanizmayla meydana gelir. Fototoksik maddelerin çoğunun 2800-4300 Å° = 280-430 nm arası ultraviyole ışığı aksiyon spektrumu vardır. Uygun ışık varlığında, fototoksik maddeyle ilk temasta ortaya çıkarlar. Her insanda meydana gelebilirler. Önemli olan reaksiyonun ortaya çıkması için gerekli olan ışık ve fotokontaktan maddenin mevcudiyetidir.

Fototoksik reaksiyonlar ani ya da geç tip reaksiyonlar şeklinde olabilir. Ani reaksiyonlar fototoksik madde ve güneşe maruz kaldıktan sonra ortalama 1 saat sonunda meydana gelirler ve 48 -96 saat içinde de yavaş yavaş solarlar. Geç tip reaksiyonlar ise 8-12 saat sonra başlayarak, iki günde en yüksek seviyelerine ulaşırlar ve 1-2 hafta içinde de yavaş yavaş iyileşmeye başlarlar. Geç tip fototoksik reaksiyonlara fitofotodermatitler tipik örnektir (29, 38).

Fototoksik reaksiyonda, lezyonun şiddeti ilacın dozuna ve maruz kalınan ışık miktarına bağlıdır. Fototoksik madde ve ışığın yeterli miktarına maruz kalan herkeste oluşabilir. İmmünolojik mekanizma rol oynamaz. Bu tür lezyona neden olan ilaçların molekülleri ultraviyole ışığının fotonlarını absorbe ederek reaktif sitotoksik türevlere dönüşürler ve sonuçta hücre komponentlerinde kalıcı bozukluklar yaparlar (16).

Fitofotodermatitler

Fitofotodermatitler, fototoksik dermatitlerin bir şeklidir. Bitkiler sebebiyle meydana gelen kontakt dermatitlerdir. Genellikle ışıkla beraber furokumarin ihtiva eden bazı bitkiler ve bu bitki türevlerinden yapılmış kozmetiklerin cilde temasıyla meydana gelirler. Ayrıca bu bitkileri toplayan ve bunlarla çalışanlarda da meslek hastalığı olarak görülürler (29, 67).

Fitofotodermatitler, zehirli sarmaşık dermatiti gibi benzer hastalıklar olsa da, dermatolojist olmayanlar tarafından her zaman teşhis edilemez. Furokumarin içeren bitkilerle temasta bulunan kişilerde, güneş ışığına maruz kaldıktan sonra deri yüzeyinde bölgesel reaksiyonlar gelişmiştir. Deri reaksiyonları, hiperpigmentasyondan eritem, bül ve veziküle kadar sıralanabilir. Lezyonlar ışığa maruz kaldıktan 5-18 saat içerisinde ortaya çıkar. Daha ağır lezyonlar 36-72 saat içerisinde ortaya çıkar (67).

Fitofotodermatite maruz kalan kişilerin anlattıklarından yola çıkılarak, fitofotodermatitin meydana gelmesine neden olan üç önemli faktör ortaya çıkarılmıştır: Bunların ilki su ya da terle ıslanmış deri, ikincisi fotosensitizasyona neden olan bir bitki ile temas, üçüncüsü ise güneş ışığına maruz kalmak. Bu üç faktörün bir araya gelmesi fitofotodermatitin meydana gelmesini sağlamaktadır (5).

Nispeten düşük moleküler ağırlıktaki bazı maddeler (fotosensitizer), uzun dalga ultraviyole veya görünebilir kısa dalga ışığın (280 - 600 nm.) etkisiyle, iritan ya da sensitizer maddelere çevrilerek fotosensitizasyon reaksiyonu meydana gelir. Bu maddeleri ihtiva eden bitkilerin, söz konusu ışınlar ya da güneş ışığının yardımıyla meydana getirdiği dermatitlere fitofotodermatitler denilmektedir. Fotoallerjik ve fototoksik olarak iki şekilde görülmektedirler.

Fototoksik reaksiyon, diğer fototoksik reaksiyonlardaki gibi, daha önceden latent periyotlar olmadan, ışık kaynağının ve fotosensitizer maddenin dozuna bağlı olarak, her insanda ve ilk temasta meydana gelmektedirler. Sadece kontakta temas ettiği ve aynı zamanda ışığa maruz kalan yerlerde görülmektedirler.

Bitkilerle meydana gelen fitofotodermatitler, genellikle fototoksik reaksiyonlar olup, daha çok kumarin, furokumarin ya da furokumarine yakın kimyasal bileşikler içeren bitkilerle, lokal olarak ya da bu maddeleri ihtiva eden bileşilerin sistemik olarak alınması ile meydana gelmektedirler. Furokumarinlerin izomeri olan psoralenlerin absorpsiyon spektrumu uzun dalga 2100-3500 Å (210-350 nm) dir. Uzun dalga normalde deride herhangi birşey yapmaz. Psoralenler absorpsiyon spektrumlarından dolayı, deriyi uzun dalga boyundaki ışınlarla karşı hassas hale getirerek, enflamatuvar bir foto-reaksiyon meydana gelmesine neden olurlar. Bu maddeler gerekli dalga boyundaki ışığa maruz kalmadıkları sürece etkisizdirler (29, 62).

Bitkilerle meydana gelen fotodermatitlerin iki klinik tipi vardır:

- 1 - Çayır Dermatiti
- 2 - Berlok Dermatiti

Çayır Dermatiti: "Meadow grass dermatitis"; "Dermatitis bullosa striata pratensis". Dermatitis bullosa striata pratensis deyimi ilk kez 1920 yılında Oppenheim tarafından, çayırlar üzerinde yatarak güneş banyosu yapanlarda görülen erupsiyona verilen isimdir. Bu erupsiyon güneşin mevcudiyetinde, bitkinin temas ettiği yerlerde olmak üzere çizgiler halindedir. Bu hatlara uygun büllere sıklıkla rastlanır. Erupsiyon iyileşirken pigmentasyon bırakır. Buda bize fitofotodermatiti düşündürür.

Berlok Dermatiti: Bu dermatit 1916 yılında Freund tarafından tarif edilen bir parfüm dermatitidir. Bergamot yağı ihtiva eden kolanya ve parfümlerin deri üzerine tatbikiyle, güneş gören yerlerde bu tatbikata uygun şekillerde pigmentasyon görülür. Genellikle kadınlarda görülür, kolanya ve parfümün en çok sürüldüğü kulak arkaları ve boyunda görülmektedir. Ayrıca yüz, göğüsler, omuzlar, el bilekleri, el üstleri gibi yerlerde de meydana gelebilmektedirler. Erkeklerde

daha çok sakal bölgesinde, kolonya ve traş losyonlarına bağlı olarak meydana gelir. Başlangıçta lezyon yerinde eritem olmasına rağmen, bazen bu eritem o kadar belirsizdir ki hastanın dikkatini çekmeyebilir ya da lezyon önce sadece ödemli bir sahadır. Bunu parfümün sürülüşüne ve akışına bağlı olarak pigmentasyon izler. Pigmentasyon aylarca kalır. Berlok dermatitini meydana getiren maddelerin başında bergamot yağı bulunmaktadır. Bu madde kuvvetli bir fotosensitizer olan 5-metoksipsoralen içerir. Fototoksik bir madde olduğundan, uzun dalga ultraviyole ışığı (320-440 nm.) varlığında pigmentasyona neden olmaktadır (29).

2.4.2.2. Fotoallerjik Reaksiyonlar

Fotoallerjik kontakt dermatitler, ultraviyole ışığı ve fotosensitizer madde mevcudiyetinde meydana gelen, geç tipte hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Uygun dalga uzunluğunda, kuvvetli fotosensitizer madde ile temas eden insanların bir kısmında görülür. Fotoallerji cilt içinde yerleşen maddeden güneş ışığının etkisi altında hapten rolü oynayan metabolitin oluşmasına bağlı olarak meydana gelirler. Fotoallerji genellikle tip IV reaksiyona bağlı olarak oluşur. Maddenin dozuna bağlı değildir (16, 29).

En çok rastlanan fotoallerjenler kozmetiklerde, sabunlarda, güneşten koruyucularda ve ilaçlarda bulunur. Bazı fotoallerjenler ışığın mevcut olmadığı hallerde, alelade allerjik kontakt dermatit meydana getirebilmektedirler. Diğer taraftan allerjik kontakt dermatitlerde olduğu gibi, fotoallerjik reaksiyonda da çapraz reaksiyon meydana gelebilir.

Çapraz fotosensitizasyon, halojenli salisilanilitler, hekza-klorofen, bitional ile halojenli hidroksi benzoik asit türevleri arasında görülebilir.

Fotoallerjik reaksiyon meydana getirmek için gerekli olan madde konsantrasyonu, fototoksik reaksiyon meydana getirmek için gerekli olan madde konsantrasyonundan daha düşüktür. Klinik olarak fototoksik reaksiyon ile fotoallerjik reaksiyonun ayırt edilmesi oldukça güç olabilir.

Aşağıda belirtilen farklar bu ayırımın yapılmasında faydalı olabilmektedir:

1- Fototoksik reaksiyonların görülme sıklığı, fotoallerjik reaksiyondan daha fazladır. Fototoksik reaksiyonların bütün şahıslarda görülebilmelerine karşılık, fotoallerjik reaksiyon ancak hassasiyet meydana gelmiş kişilerde görülürler.

2- Fototoksik reaksiyonların inkübasyon periyodu, fototoksik maddeye maruz kalıktan sonraki ilk 6 saat içindedir. Fotoallerjik reaksiyonda ise bu zaman 24-48 saat ile 21 gün arasında değişmektedir.

3- Fototoksik reaksiyonlarda, reaksiyonun meydana gelmesi için gerekli fototoksik madde miktarı, fotoallerjik reaksiyondakinden çok daha fazladır.

4- Fototoksik reaksiyonda, ışık mevcudiyetinde madde ile ilk temasta meydana gelir. Fotoallerjik reaksiyonda ise birçok kereler temas etmek gerekir.

5- Fototoksik reaksiyonda, güneş yanığı şeklinde reaksiyonlar büller oluşur. Meydana gelen pigmentasyon fotoallerjik reaksiyondakinden fazladır. Fotoallerjik reaksiyonda, klinik görünüş egzamatöz reaksiyon şeklindedir.

6- Fototoksik reaksiyondaki semptomlar yakıcı, sızlayıcı olmasına rağmen fotoallerjik reaksiyonda kaşıntı hakimdir.

7- Fototoksik reaksiyonda, ilk reaksiyondan sonraki reaksiyonlarda meydana gelen reaksiyonda, önceden olan reaksiyon yerinde bir alevlenme olmaz, fakat fotoallerjik reaksiyonda ise bu mümkündür.

8- Fototoksik reaksiyonda, reaksiyonun sadece maddenin temas ettiği yerde olmasına karşılık, fotoallerjik reaksiyon vücudun diğer yerlerinede yayılabilir.

9- Çapraz reaksiyon, fototoksik reaksiyonda da görülmekle birlikte fotoallerjik reaksiyonda daha sık görülür.

10- Fototoksik reaksiyonda pasif transfer mümkün olmadığı halde, fotoallerjik reaksiyonda mümkündür. Ayrıca fototoksik reaksiyonda makrofaj inhibisyonu, lenfosit stimülasyon testleri müsbet olmadığı halde, fotoallerjik reaksiyon müsbettir.

11- Fototoksik ve fotoallerjik reaksiyonların histopatolojileri farklıdır. Fototoksik reaksiyon daha çok epidermal olmasına karşılık, fotoallerjik reaksiyonda allerjik enflamatuar reaksiyon epidermiste ve dermiste olabilir (29).

2.4.3. Fotodermatite Neden Olan İlaç ve Maddeler

Normalde aktif olmadıkları halde, belli dalga boyundaki ultraviyole ışık veya kısa dalga görünen ışıkla aktif hale geçen maddeler "fotosensitizer maddeler" denilmektedir. Fotosensitizasyonun meydana gelebilmesi için öncelikle fotosensitizerlerin fotonları absorblamaları gerekmektedir. Aktive olmuş moleküller, ışığın aksiyonuyla hapten gibi tesir eden yeni bir maddeye dönüşmektedirler. Bu oluşan yeni madde de kimyasal olarak başka maddelerle (örneğin; protein) birleşerek tam bir antijen yani fotoallerjen meydana getirmektedirler. Bu da fotodermatite sebep olmaktadır.

Bu maddeler, çevremizde günlük yaşantımızda kullandığımız ve karşılaştığımız pek çok maddeden oluşabilir. Kullandığımız sabun, deterjan, boyalar, parfümler, birçok kozmatikler, çeşitli ilaçlar vb.

Fototoksik reaksiyonda, reaksiyonu meydana getiren madde, fotoallerjik reaksiyondakinden çok daha fazladır. Bazı bileşikler lokal olarak uygulandıklarında fototoksik etki meydana getirirler. Endüstride en çok kullanılan fotoreaktif kimyasal maddeler şunlardır (29, 38).

1- Kömür katranı ve bazı katran damıtma ürünleri: Antrasen, kreozat, fenantren, zift, pirden, akridin

2- Bazı klorlu hidrokarbonlar

3- Bazı çözücü katkı maddeleri

4- Boyalar: Akriflavin, bromfluoresein, eozin, eritrosin, fluoresein boyları, metilen blue, rodamin, roz bengal, tetra bromfluoresein, antrakuinon,

5- Uçucu yağlar, bergamot yağı, sedir ağacı yağı, lavanta yağı, limonen, neroli yağı, portakal kabuğu yağı,

6- Bitkisel ürünler (Plant derivatives): Furokumarinler, Psoralen, 8-Metoksipsoralen, 4,5,8-Trimetoksipsoralen,

7- Fungusit ve eksektisitler: Fenotiazin, klorosalisilanilitler.

8- Blankoforlar (Optik ağartıcı grubu): Di amino stilben- di sulfoler türevleri: Stilben triazin sulfonlaştırılmış imidazoller,

9- Lokal ilaçlar: Kadmiyum sülfid (tatuajlarda), sulfonamidler

10- Sistemik ilaçlar: Kontraseptifler, klorpromazin, griseofulvin, psoralenler, tetrasiklinler.

Zift ve kömür katranı; En iyi bilinen fototoksik maddelerdendir. Antrasen, akridin, piridin, fenantren gibi 25 fototoksik madde içerir. Kömür katranından 400 madde izole edilmiştir. Bunların çoğu endüstride çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır. İlaç, boya, parfüm, sentetik resinlerin, patlayıcı maddelerin, insektisitler ve dezenfektanların yapımında kömür katranından elde edilen maddeler kullanılmaktadır. Odun katranı fotosensitif değildir ve fotosensitizer madde içermez. Kömür katranının kontakt fotosensitizasyon için aksiyon potansiyeli 3500-4500 Å° (350-450 nm.) arasındadır.

Kömür katranı ve zift ile çalışan işçilerde, işe başladıktan iki veya daha fazla haftalar sonra deride yanan, acıyan, eritemli, ürtikeryel lezyonlar meydana gelebilir. Yanma ve sızlanma duyusu güneşe maruz kaldıktan 15 dak. sonra başlar, güneşten uzaklaşınca 1-5 saat içerisinde kaybolur. Meydana gelen pigmentasyon devamlıdır. Beyaz insanlarda zencilere göre daha çok görülmektedir (29, 38).

Boylar; Absorbsiyon spektrumu, 3900 -7900 Å° olan boylar; metilen mavisi, eozin, toluidin mavisi, akridin oranj, akriflavin, rose bengal, dibromofluoresein, nötral kırmızı, dispers mavi-35 gibi bazı maddelerin fototoksik olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Bunlardan dispers mavi-35 tekstil boyası olarak da kullanılmakta ve aynı zamanda kontakt allerjen olarakta tesir ederek allerjik kontakt dermatite sebep olmaktadır (29).

Furokumarinler; İlk kez Antik Mısırlılar tarafından kullanılmıştır. Mısırlıların ataları tıbbi özellikleri ışık tarafından ortaya çıkarılan yaygın bir bitki bulmuşlardır. Bu bitki Nil kıyısında yetişen *Ammi majus*' dur. Bu bitkinin ışık etkisiyle deride pigment artışına sebep olma özelliğinden vitiligo tedavisinde yararlanmışlardır.

Furokumarinler, fotoallerjikten çok fototoksik dermatitlere sebep olurlar. Lokal veya sistemik kullanılabilirler. Bazı bitki familyalarında doğal olarak bulunur ya da bunun haricinde sentetik olarak yapılabilmektedirler. Doğal olarak bulunan 28 çeşit furokumarin vardır. Furon halkasıyla buna bağlı kumarinden meydana gelmektedirler. Bir çok izomerleri olup, bunların bazılarını psoralen denilmektedir. Özellikle deride aktif olan psoralen türevleri; bergapten, 5-metoksipsoralen, 8-metoksipsoralen (ksantotoksin, metoksalen) dir. Trisolen (4,5,8-trimetil psoralen) ise sentetik olarak yapılır ve fotoaktivitesi çok yüksektir.

Furokumarin içeren bazı bitkileri ise şöyle sıralayabiliriz:

- 1- Umbelliferae; diş otu, havuç, kereviz, dereotu, rezene, maydanoz, yabani havuç
- 2- Moraceae; *Ficus carica* (incir) ve *Ficus* cinsinin diğler türleri.
- 3- Rutaceae; bergamot, narenciye, misket limonu, sedefotu, gas plant.
- 4- Leguminosae

Kumarin türevi olan ve bergamot esansından elde edilen bergapten ihtiva eden bitkiler:

(29)

Ficus carica

Citrus bergamia (bergamot yağı)

Heracleum sphondylium

Ruta graveolens

Pastinaca sativa

Angelica archangelica

Ammi majus

Petroselinum sativum

Apium graveolens

8 - MOP içeren bitkiler;(29)

Angelica archangelica

Ammi majus

Ruta graveolens

En çok fitofotodermatit yapan bitkiler Tablo 2.2. de verilmiştir (68).

Tablo 2.2. En çok fitofotodermatit yapan bitkiler

Latince adı	Familyası	Türkçe adı
<i>Citrus aurantifolia</i>	Rutaceae	Misketlimonu
<i>Citrus medica</i>	Rutaceae	Ağaç kavunu
<i>Citrus aurantium</i>	Rutaceae	Turunç ağacı
<i>Citrus aurantium var. bergamia</i>	Rutaceae	Bergamot
<i>Citrus limon</i>	Rutaceae	Limon
<i>Dictamnus alba</i> (<i>D. fraxinella</i>)	"	Akgiritotu
<i>Ruta graveolens</i>	"	Sedefotu
<i>Phebalium argenteum</i>	"	-
<i>Anthriscus sylvestris</i>	Umbelliferae	Yabani frenk maydanozu
<i>Anthriscus vulgaris</i>	"	-
<i>Apium graveolens</i>	"	Kereviz
<i>Heracleum mantegazzianum</i>	"	-
<i>Heracleum maximum</i> (<i>H. dulce</i>)	"	-
<i>Pastinaca sativa</i> (<i>P. urens</i>)	"	Yabani havuç, karakök
<i>Heracleum sphondylium</i>	"	Tavşancılotu
<i>Foeniculum vulgare</i>	"	Rezene
<i>Anethum graveolens</i>	"	Dereotu
<i>Daucus carota (sativa)</i>	"	Havuç
<i>Peucedanum ostruthium</i>	"	Kralotu
<i>Ammi majus</i>	"	Dişotu
<i>Angelica archangelica</i>	"	-
<i>Peucedanum oreoselinum</i>	"	-
<i>Ficus carica</i>	Moraceae	İncir
<i>Convolvulus arvensis</i>	Convolvulaceae	Kuzusarmaşığı
<i>Agrimonia eupatoria</i>	Rosaceae	Koyunotu, Kızılyaprak
<i>Chenopodium spp.</i>	Chenopodiaceae	Kazayağı
<i>Psoralea corylifolia</i>	Leguminosae	-

Poliasetilenik bileşikleri ihtiva eden "Compositae" familyası bitkileri de temas ettikleri yerde çok kısa zamanda eritem ve ağrı meydana getirerek fototoksik reaksiyona sebep olurlar (69).

"Compositae" familyasına ait 20 bitkiyle yapılan çalışmada 3 değişik yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemlerden fotohemolizis ve histidin oksidasyonu sonuçlarına göre türe bağlı olarak bu bitkilerin fotosensitizer olduğu belirlenmiştir. "Compositae" familyası bitkileriyle temas sonucu oluşan dermatit, psoralenle oluşandan farklı, benzantron örneğinde olduğu gibi boya maddelerinin neden olduğu fotosensitivite reaksiyonuna benzer (70).

Sanicula europea (Umbelliferae), 16.- 17. yüzyıldan beri tıbbi bir bitki olarak bilinmesine rağmen, fotosensitizasyona neden olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır. Aynı şekilde *Phyllodendron consanguineum* hakkında literatürlerde fotodermatit yapıcı bir özelliğinden bahsedilmekle birlikte, fotosensitizasyona neden olduğuna dair klinik bulgular da bulunmaktadır (71).

Dictamnus albus çeşitli yerlerde süs bitkisi olarak park ve bahçelerde yetiştirilmekte olan bir bitkidir. Bir çok literatürde elle toplandığında ağrılı yanıklara neden olduğuna dair bilgiler yer almaktadır. *D. albus*'u elle toplarken ya da başka yollarla temas eden kişilerde, ağrılı yanma şeklinde başlayan dermatitler oluşmaktadır. *D. albus*'la temasla birlikte, güneş ışıklarına maruz kalmakta dermatitin oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Bunların sonucunda deride önce yanma ve kaşıntı, sonra eritem, su dolu kabarcıkların oluştuğu görülmektedir. Ayrıca deride uzun süre devam eden hiperpigmentasyon oluşmakta ve aylarca bu pigmentasyonun izleri kalmaktadır. (1, 4, 5, 6, 71).

Heracleum mategazzianum ve *H. sphondylium* (Umbelliferae)'un da fototoksik oldukları bildirilmektedir (70).

Fotosensitizasyona neden olduğu bilinen bitkiler arasında en eskilerden birisi *Ammi majus* (dişotu, Umbelliferae)'dur. Bu bitki Mısırlıların ataları tarafından bulunmuştur. Zamanın doktorları, bitkiyi yiyen kişilerin alışılmadık şekilde güneşte yanmaya hazır hale geldiklerini bildirmişlerdir. Mısırlılar, bu özelliğinden dolayı bitkiyi "vitiligo" tedavisinde kullanmışlardır. *Ammi* bitkisinin içindeki etken maddenin psoralenler olduğu bilinmektedir

Psoralenler, 8-MOP içermektedirler. Günümüzde 8-MOP, hem antikanser hem immün modolatör bir ilaç olarak kullanılmaktadır, hemde ışıkla aktive olabilen ilaçların geliştirilmesi için ilk örnektir. Sadece *Ammi majus*'ta değil *Ficus carica* (incir), *Tilia europaea* (ıhlamur), *Citrus aurantifolia* (misket limonu) ve *Pastinaca sativa* (yabani havuç) kökünde ve daha birçok bitkide benzer özellikler vardır (62, 72).

Bitkilerin dışında, kullanılan ilaç ve kimyasal maddelerinde fotosensitiviteye neden olduğu bilinmektedir. Sistemik olarak alınan ilaçlardan dolayı fototoksik reaksiyonlar meydana gelebilir. Reaksiyonun ortaya çıkışı, büyük ölçüde alınan ilacın dozuna ve ışık miktarına (uzun dalga) bağlıdır. Fototoksik reaksiyonlara en çok sebep olan ilaçlar; Fenotiazin ve

demetilkortetrasiklinlerdir. Yeterli ilaç ve ışık miktarına maruz kalan herkeste fototoksik reaksiyon oluşabilmektedir. Bu tür lezyonlara neden olan ilaçların molekülleri ultraviyole ışığın fotonlarını absorbe ederek reaktif sitotoksik türevlere dönüşürler ve sonuçta hücre komponentlerinde kalıcı bozukluk yaparlar. Bu ilaçlara örnek olarak; demeklosiklin, doksisisilin ve nalidiksik asiddir. Aşağıdaki maddeler sistemik olarak alındığında fototoksik reaksiyon meydana getirebilirler (16,29).

Demetilkortetrasiklin
Doksisisiklin
Klortetrasiklin
Klorpromazin hidralklorür
Oksitetrasiklin
Tetrasiklin



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3. 1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Aletler

Plethysmometer, Ugo Basile, No:7150

İzotonik Transducer, Ugo Basile, No:9791

Recorder- Gemini, Ugo Basile, No:7070

Histamin (Sigma)

Klorfeniramin maleat (Doğu)

Ketotifen (Sandoz)

Compound 48/80 (Sigma)

Formalin (%2)

DNCB (Dinitroklorobenzen)

Etil Alkol (%96)

NaCl (Merck)

KCl (Merck)

MgSO₄.7H₂O (Merck)

NaH₂PO₄ (Merck)

NaCO₃ (Merck)

Glukoz (Merck)

CaCl₂ (Merck)

Hematoksilen- eozin

Toluidin blue

Çeşitli cerrahi malzeme

3. 2. Bitkisel Materyal

Samsun - Ankara yolu üzerinde, 35. km. de (Çakallı mevkiinden) yolun üst kısmından 9.7.1993 tarihinde çiçeklerini dökmüş ve meyvalı *Dictamnus albus* bitkisi toplanmıştır. Taze olarak kullanması istendiğinden kurutulmamıştır.

Bitkinin çeşitli kısımlarından masereler hazırlandı. Bitkinin yaprak, meyva ve gövde kısımları ayrıldı. Alkollü ve sulu masereleri hazırlandı. Yapraklar ince kıyıldıktan sonra 200 gr.

alınıp 1/7 oranında sulu maseresi hazırlandı. Yine yapraklardan % 50 (h/h) alkol-su maseresi hazırlandı. Meyvalar bütün olarak kullanıldı ve 1/10 oranında sulu maseresi, 1/7 oranında da %50 (h/h) alkol-su maseresi hazırlandı.

3. 3. Hayvanlar

Çalışmalarımız sırasında yaptığımız deneylere göre; kobay, fare ve rat kullanılmıştır. Kontakt dermatit deneylerimiz sırasında 350-650 gr. arasında kobaylar kullanıldı. Bunların bir kısmı Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi hayvan evinden, bir kısmı ise Bursa Uludağ Üniv. Tıp Fak. Hayvan Evi'nden temin edilmiştir. Hayvanlar $23 \pm 4^{\circ}\text{C}$ derecede havalandırılabilen odalarda barındırılmışlardır. Kobaylar standart yem paletlerinin yanısıra bol yeşillik (marul, ıspanak, havuç, maydanoz vb.) ve su verilmiştir.

Akut toksisite, yüzme testi ve tail-flick testlerinde erkek albino fareler kullanılmıştır. Fareler farmakolojik deneyler öncesinde $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 'de iyi havalandırılmış odalarda barındırılmıştır. Bütün fareler standart diyet ile beslenmişler ve istedikleri kadar yem yemelerine ve su içmelerine izin verilmiştir.

Pençe ödemi testinde kullanılan ratlarda farelerle aynı şartlarda bakılmış ve beslenmiştir.

3. 4. Farelerde Akut Letal Toksikite

Farelerde akut letal toksisite tayini için daha önceden geliştirilen bir yöntem kullanılmıştır (73, 74). Bu yöntemin kullanılmasının en önemli avantajı hayvan satısında ekonomi sağlaması, çabuk sonuç elde edilmesi ve bitkisel materyallerin akut toksisitelerinin ölçülmesi için uygun olmasıdır. Bu deneyde *D. albus* yaprak ve meyvalarından elde edilen sulu ekstratlar kullanıldı. 7 grup oluşturuldu, her grupta 3'er hayvan bulunmaktadır. Hayvanlara en fazla 0.5 ml verildi. Enjeksiyonlar subkutan yolla yapıldı.

3. 5. Farelerde Yüzme Dayanıklılık Testi

Yüzme dayanıklılık testi için kullanılan yöntem daha önce literatürlerde tanımlanmıştır (75, 76, 77).

Farelerde yüzme dayanıklılık testi için 3 grup oluşturuldu. Her grupta 4'er fare kullanılmıştır. Bir grup kontrol olarak bırakıldı, diğer 2 gruba akut toksisite deneyinde sedasyon görülen dozlar denendi. Subkutan yolla olmak üzere deneyden 1 saat önce bir gruba 0.5 ml RN1 (130 mg/kg) bir grubada 0.5 ml RN9 (126 mg/kg) verildi. Kontrol grubunda ki hayvanlara da deneyden 1 saat önce 0.1 cc serum fizyolojik subkutan yolla verilmiştir.

Fareler sıcaklığı $26-28^{\circ}\text{C}$ olan 15 cm derinliğindeki su dolu bir kap içinde yorulana kadar yüzdürüldüler. Yüzme öncesindeki 1 saat içerisinde hayvanların davranışları gözlemlendi ve değişiklikler kaydedildi.

Yüzme testinin bitiş noktası olarak hayvanların 20 sn. suya batık olarak kaldığı an belirlendi ve bu noktada hayvan sudan çıkarılarak her hayvan için yüzme süresi kaydedildi. Her grup için yüzme süreleri hesaplandı.

3. 6. "Tail-Flick" Testi

Farelerde yapılan "Tail-Flick" testi daha önce tanımlanmış olan yöntemler esas alınarak yapılmıştır (77, 78).

Bu testte, üç grup oluşturuldu ve her grupta 5'er hayvan bulunmaktadır. Bir grup kontrol olarak bırakıldı. Diğer grubun birine 0.5 cc RN1 (130 mg/kg), birine ise 0.5 cc RN9 (126 mg/kg) verilmiştir. Kontrol grubuna ise 0.5 cc serum fizyolojik verildi.

Hayvanlar 1 saat gözlemlendikten sonra farelerin kuyruklarına birer damar pensu (Bull clamp) tutturularak hayvanın reaksiyon zamanı bir kronometre ile ölçüldü. Bu deneyde gözlediğimiz reaksiyon hayvanın kuyruğuna takılan pensu dönererek ısırması ve ondan kurtulmaya çalışmasıdır. Her grup için reaksiyon sürelerinin ortalamaları hesaplandı.

3. 7. Kontakt Dermatit Testi

Bu test ağırlığı 300-600 gr arasında olan erkek, çoğunluğu albino kobaylar üzerinde yapıldı. G. pigler, oda sıcaklığı 23 + 4°C arasında havalandırılabilen odalarda barındırıldılar. Yem olarak standart yem paletlerinin yanısıra bol yeşillik (marul, ıspanak, havuç, maydanoz vb.) ve su verilmiştir. Kontakt dermatit testi için kullanılan yöntem daha önce literatürlerde belirtildiği gibi uygulanmıştır (79, 80, 81).

Kısaca deneyin yapılışını şöyle özetleyebiliriz; kobayların iki yanını 3-4 cm çapında makasla kırpıldı sonra jilette traş edildi. Deriyi zedelememek için dikkatlice kazındı ve mikrop kapmaması için % 70'lik alkol ile temizlendi. Üç grup oluşturuldu, her grupta üçer hayvan bulunmaktadır.

Bir grup kontrol grubu olarak kullanıldı. Kontrol grubu olarak kullanılan bir taraflarına %95'lik EtOH, diğer taraflarına ise dinitroklorobenzen (DNCB %95'lik alkol içerisinde hazırlanmış) intradermal olarak enjekte edildi. Enjeksiyonların 0.1 cc'yi geçmemesine özen gösterildi.

İkinci gruba ise yaprak masereleri verildi. Sağ taraflarına *D. albus* sulu yaprak ekstresinden (RN1) 0.1 cc, sol taraflarına %50 *D.albus* yaprak maseresi (RN3) enjekte edildi.

Üçüncü gruba ise *D. albus* meyva maseresinin sulu ve % 50 alkollü ekstreleri 0.1 cc sağ ve sol taraflara enjekte edildi.

Enjeksiyondan 1-1.5 saat sonra hayvanlar güneşe çıkarıldı ve 1 saat süreyle (12³⁰-13³⁰) güneş ışığına maruz bırakıldı. Enjeksiyon yapılmış olan bölgelerin güneş ışığına maruz kalmasına özen gösterilmiştir. Sonra normal barındıkları yerlere konmuşlardır. Daha sonra hayvanlar 12, 24. ve 48. saatlerde gözlemlendiler.

3. 8. Pençe Ödem Testi

Bu testte, sıçanlarda "Pençe ödemi" oluşturulmaya çalışıldı. Deneyde Bursa Tıp Fakültesi Hayvan Evinden alınmış ağırlığı 350-550 gr arasında olan erkek albino ratlar kullanıldı. Hayvanlar, 20-23°C de ve havalandırılabilinen odalarda barındırıldı. Piyasada bulunan diyet yemlerle beslendi ve su verildi. Bu deney daha önce literatürlerde belirtildiği gibi uygulanmıştır (82, 83).

Bu deneyde her birinde beşer hayvan bulunan beş grup oluşturuldu. Bir grup kontrol olarak kullanıldı. Bu gruptaki hayvanların bir ayaklarına formalin (%2'lik), diğerine ise hem formalin hem serum fizyolojik (SF) enjekte edildi. Bir gruba yapraktan elde edilen sulu ve %50 alkollü ekstreler formalinle birlikte enjekte edildi. Diğer bir gruba ise sulu ve % 50 alkollü meyva ekstreleri formalinle birlikte uygulandı. Dördüncü gruba ise yine kontrol amacı ile formalin + % 50 alkol ve yalnız SF uygulandı. Beşinci gruba ise RN1 (Yaprak sulu ekstresi) ve RN9 (Meyva sulu ekstresi) formalinsiz enjekte edildi. Pençe içine yapılan enjeksiyonların 0.1 ml'yi geçmemesine özen gösterildi. Kullanılan maddeler RN3 (1.6 mg/kg), RN5 (2 mg/kg), RN1 (2 mg/kg) ve RN9 (1.9 mg/kg)'dur.

Hayvanların pençelerinde oluşan ödem hacim ölçülerek hesaplandı. Enjeksiyon öncesinde hayvanların pençelerinin hacimleri plethysmometer (Ugo Basile - No: 7150) kullanılarak ölçüldü. Enjeksiyonlar yapıldıktan 60. dak., 90. dak. ve 6., 24. saatlerde tekrar ölçüldü.

3: 9. İzole Organ Banyosu Deneyleri

Bu deneylerde, 15-18 saat aç bırakılan erkek kobaylar, servikal dislokasyon yapılarak öldürüldü. Karın bölgeleri açılarak ileo-çekal sfinkterden 15-20 cm. uzaklıktan 2-3 cm uzunluğunda parçalar alındı. Kullanılacak olan ileumlar çevrelerindeki bağ ve yağ dokusundan mümkün olduğunca arındırıldı. Hazırlanan ileumlar 20 ml'lik banyoda 37°C'da, %95 O₂ ve %5 CO₂ karışımı ile doyurulmuş Krebs çözeltisinde bir saat adaptasyon için bekletildi. Sonra bir transducer'a (Ugo Basile, No: 9791) bağlanarak cevaplar bir kaydedici (Recorder- Gemini Ugo Basile, No: 7070) üzerinde kaydedildi.

D. albus meyva ve yapraklarından hazırlanmış ekstreler derin dondruçuda (-72°C) saklandı. Kullanılacağı zaman çıkarılıp, çözündürüldü. Her iki çözeltisinde üç değişik konsantrasyonu denendi. RN1'in denenen banyo konsantrasyon değerleri sırasıyla; 8×10^{-5} , 1.6×10^{-4} , 3.2×10^{-4} g/ml'dir. RN9'un ise denenen banyo konsantrasyon değerleri sırasıyla; 7.5×10^{-5} , 1.5×10^{-4} , 3×10^{-4} g/ml'dir. Antagonist olarak antihistaminik klorfeniramin maleat (10^{-8} g/L), mast hücresi stabilizatörü ketotifen (3.09×10^{-4} g/L ve 3.09×10^{-6} g/L) ve histamin liberatörü compound 48/80 (3.10^{-2} g/L) kullanıldı.

Bu deneylerde antagonist olarak kullanılan 48/80 maddesinin dozu 30 mg/L olarak belirlenmiş ve Krebs içerisinde hazırlanarak kullanılmıştır (84).

3. 10. Histolojik Deneyler

Bu çalışmada, kontrol, RN3, ve RN9 olmak üzere üç deney grubu oluşturuldu. RN3 ve RN9'un seçilmesindeki amacımız, kontakt dermatit deneylerinde en olumlu sonuçların alındığı gruplar olmasıydı. Kobayların iki yanı 3-4 cm çapında makasla kırpıldı. Kontrol grubundaki hayvanların birine serum fizyolojik, diğerine ise %95 etanol intradermal olarak enjekte edildi. Hayvanların her iki yanlarına 0.1 ml madde enjekte edildi. RN3 (1.6 mg/kg) ve RN9 (1.9 mg/kg)'da aynı şekilde hayvanlara enjekte edildi. Bir taraflarından 24. saatte, diğer taraflarından ise 48. saatte parça alındı. Alınan bu parçalar, pH'ı 7.2 olan %10'luk nötral formol içerisinde bekletilmiştir. Nötral formol içerisinde 2 gün fikse edilen dokular daha sonra doku takibine alınmışlardır. Doku takibinde şu işlemler yapılmıştır. 4 saat akar su (çeşme suyu) altında bekletildi ve fiksatif kısım atıldı. Daha sonra dehidratasyon işlemine başlandı. Bunun için sırasıyla %70, %80, %90'lık etil alkolde birer saat %96 ve %100'lük etil alkollerde yarım saat bekletildi. Sonra şeffaflaştırma işlemi için 15 dakika ksilol I de, 15 dakika da ksilol II de bekletildi.

Şeffaflaştırma işleminin ardından dokular etüvde 60°C'de ksilol:parafin çözeltisinde yarım saat bekletildi. Ardından parafin I, parafin II, parafin III çözeltileri içerisinde 30'ar dakika bekletildi ve bu işlemlerin sonunda temiz sıvı parafine gömülerek bloklandı. Bir gün buzdolabında 4°C'de bekletildi. Hazırlanan blokdan rotary mikrotomla 5 µm'lik kesitler alındı. Kesitler su banyosunda tutulduktan sonra lama alındı. Lamın üstündeki doku 15-20 dakika havada kurutuldu. ardından 20 dakika da etüvde parafinin erimesi sağlandı. Deparafinizasyon tamamlandıktan sonra dokular rutin Hematoksilen-eozin (H.E.) ve toluidin blue (TB.) ile boyandı. Boyanan kesitler mikroskopta değerlendirilmeye alınmış ve fotomikroskopta fotoğrafları çekilmiştir.

4. SONUÇLAR

4.1. Akut Letal Toksikite

Bu deneylerde *D. albus* ekstrelerinin çeşitli dozları denenmiştir. Ekstrelerin çok fazla toksik özellik taşımadığı görülmüştür (Tablo 4.1). Ancak ekstrelerin denen en yüksek dozlarında hayvanlarda sedasyon ve belirgin şekilde arka ayakları ile kaşınma gözlemlendi.

4.2. Farelerde Yüzme Testi Sonuçları

Fareler üzerinde yaptığımız yüzme testinde kontrol grubunun yüzme sürelerinin literatürde (materyal ve metod bölümünde) belirlenen kontrol yüzme sürelerinden daha uzun olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum farelerin yüzdükleri suyun sıcaklığının 26-28°C de olmasının yüzme sürelerine etkisi olduğu düşünülerek açıklanabilir.

Bu deneyde, çalışılan maddeler hayvanlara 0.5 ml. verilmiştir. Bunun nedeni daha önce yapılan akut toksisite deneyinde sedasyon ve ölüm görülen dozun denenmesidir. Denenen her iki maddeninde kontrol grubuna göre yüzme sürelerini kısalttığı gözlemlenmiştir. Şekil 4.1. de yüzme sürelerindeki kısalmanın oldukça anlamlı olduğu görülmektedir.

Buradan yola çıkarak, *D. albus* yaprak ve meyve maserelerinin sedasyona neden olduğu ve farelerde yüzme performansını olumsuz yönde etkilediği gözlemlenmiştir.

4.3. Kontakt Dermatit Deneylerinin Sonuçları

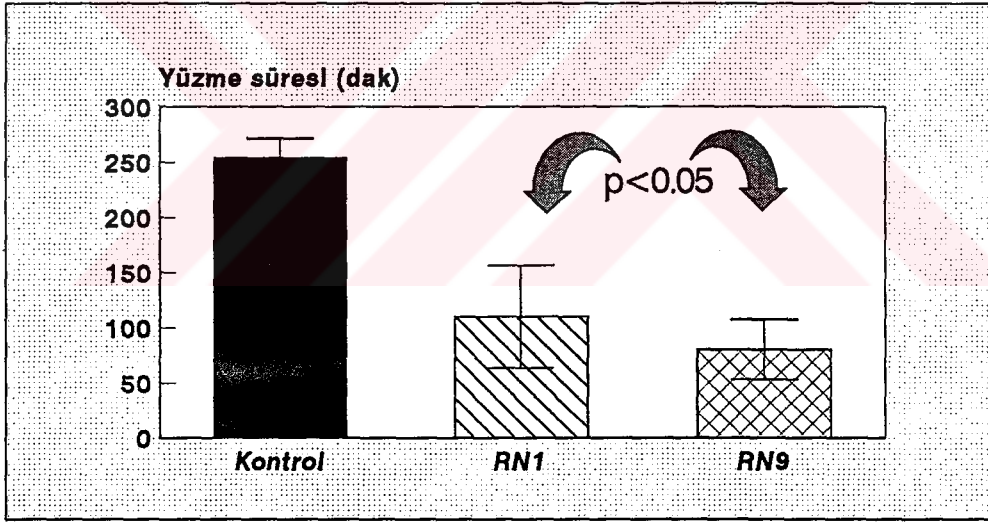
Bu çalışmada, koyalarda dermatit oluşturulmaya çalışıldı. Hayvanlara kontrol olarak %96 EtOH ve DNCB verildi. DNCB'nin daha kuvvetli dermatite neden olduğu gözlemlendi. Kontrol grupları göz önüne alınarak diğer gruplar değerlendirildi. Tablo 4.2. de görülen değerler aşağıdaki ölçütlere göre yapılmıştır:

- 0: Hiç bir kabarıklık ve kızarma yok
- 1: Traşlı bölgede 5'den az kızarma ve kabarma
- 2: Traşlı bölgede 5'den fazla kızarma ve kabarma
- 3: Traşlı bölgede 10'dan fazla kızarma ve kabarma
- 4: Traşlı bölgede 10'dan fazla kızarma ve kabarma
- 5: Enjeksiyon bölgesinde nekroz oluşumu

Tablo 4.2'de %50 alkollü yaprak maseresinin (RN3) DNCB eşdeğer bir dermatit meydana getirdiği görülmektedir. *D. albus* sulu meyva ekstresinin (RN9) oluşturduğu dermatitin ise %96'lık EtOH'ün oluşturduğuna eşit olduğu görülmektedir. Buradan yola çıkarak, RN9 ve RN3'ün dermatit oluşturma potansiyeline sahip olduğu görülmektedir. Şekil 4.2 de kontrol ve %95 lik alkolün; Şekil 4.3 de DNCB ve RN3 ün ve Şekil 4.4 de RN5 ve RN9 un deri üzerindeki etkileri görülmektedir.

Tablo 4.1. Akut letal toksisite sonuçları

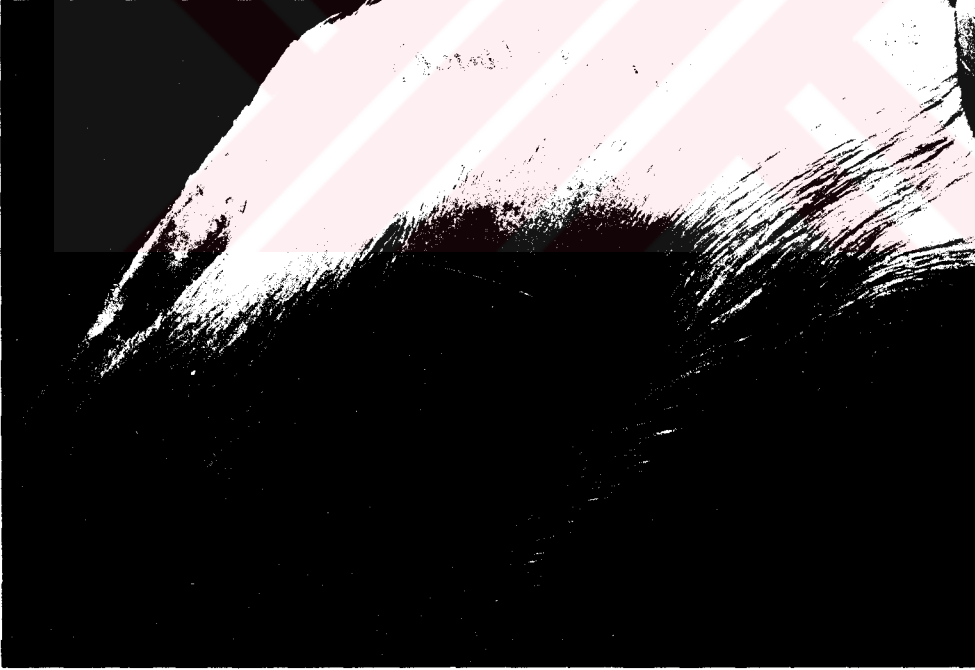
Grup	Denek sayısı	Ölü sayısı
Kontrol	3	-
RN1 (0.5 ml) 130 mg/kg	3	-
RN1 (0.05 ml) 13.0 mg/kg	3	-
RN1 (0.005 ml) 1.30 mg/kg	3	-
LD ₅₀ > 130 mg/kg		
RN9 (0.5 ml) 126 mg/kg	3	1
RN9 (0.05 ml) 12.6 mg/kg	3	-
RN9 (0.005 ml) 1.26	3	-
LD ₅₀ > 126 mg/kg		



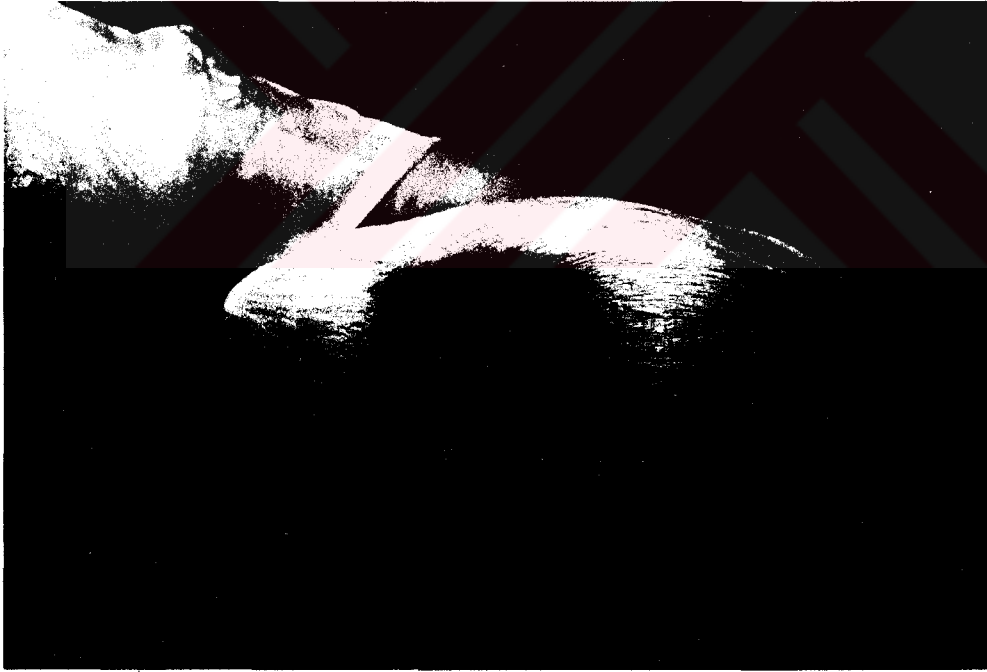
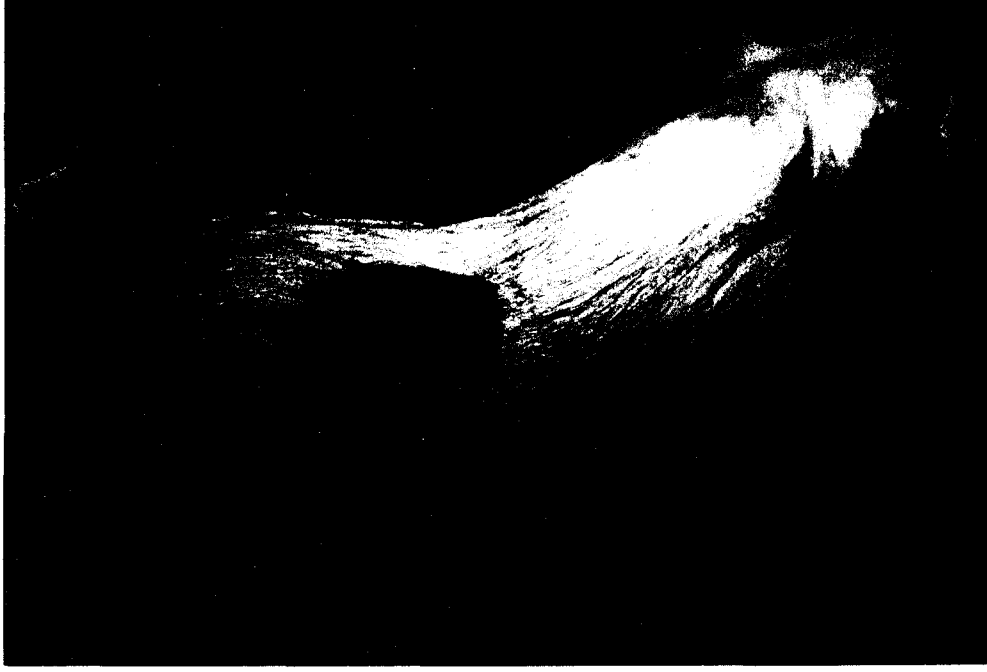
Şekil 4.1. Farelerde yüzme testi sonuçları

Tablo 4.2. Kobaylarda deri testi sonuçları

Gruplar	Denekler			Ortalama
	I	II	III	
DNCB	5	1	2	3
Etil alkol (%96)	1	2	2	2
RN1	0	1	2	1
RN3	5	2	1	3
RN9	4	2	1	2
RN5	2	1	1	1



Şekil 4.2. Kontrol (üst resim) ve %95 lik alkolün (alt resim) deri üzerine etkileri.



Şekil 4.3. DNCB (üst resim) ve RN3 ün (alt resim) deri üzerine etkileri.



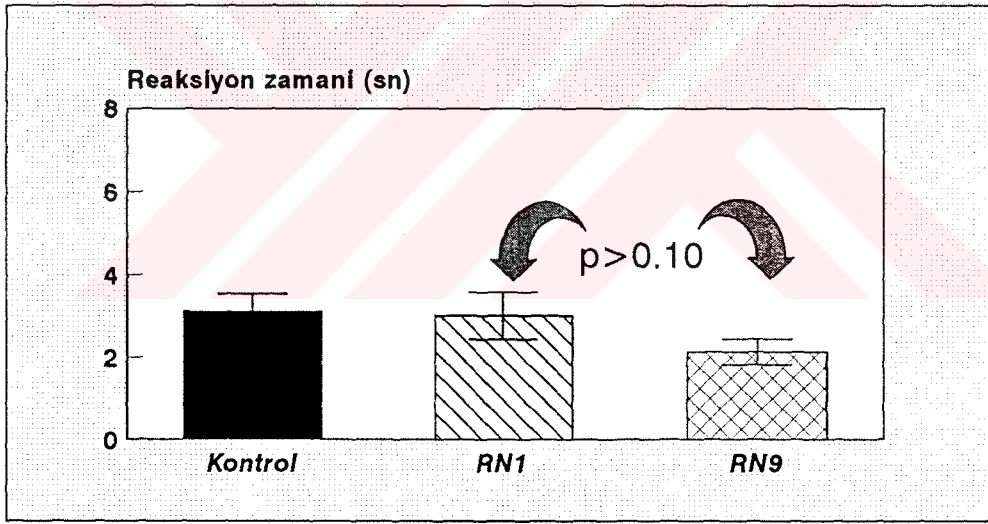
Şekil 4.4. RN5 (üst resim) ve RN9 un (alt resim) deri üzerindeki etkileri görülmektedir.

4.4. Farelerde "Tail-Flick" Testi Sonuçları

Akut toksisite deneylerinde sedasyon gözlenen dozlar denenerek yapılan bu testte maddelerin aljezik ya da analjezik etkilerinin olmadığı görülmüştür (Şekil 4.5).

4.5. Sıçanlarda "Pençe Ödem" Testi Sonuçları

Tablo 4.3 de tek başına uygulanan formalin'in kontrollerin ayak hacimlerine göre ancak 24. saatte anlamlı bir artış olduğu görülmektedir. Aşında, 6. saatte de anlamlı istatistiksel açıdan olmayan bir şişme görülmektedir. Bu durumda, deneylerimizde formalin ödeminin 6. saatte başladığı ve 24. saatte anlamlı bir düzeye çıktığı düşünülebilir. Formalin ile beraber kontrol amacıyla uygulanan serum fizyolojik sadece 60. dakikada belirgin olan kısa süreli bir ödem oluşumuna neden olduğu görülmektedir. Yine formalin ile birlikte kontrol amacıyla uygulanan %50'lik alkolün daha 60. dakikadan başlayarak formalinin ödem yapıcı etkisini oldukça yüksek bir oranda arttırdığı görülmektedir. Bu durum alkol ile formalinin additif etkileşimlerinin bulunduğunu göstermektedir. Bu durum, alkollü maserelerin (RN3 ve RN5) formalin ödemi üzerindeki etkilerini sağlıklı biçimde ölçmeyi olanaksızlaştırmaktadır. Uygulanan maserelerin tamamı formalin ile oluşan ödemi özellikle 90. dakikadan başlayarak arttırdıkları görülmektedir. Ancak, belirtildiği gibi alkollü masereler, RN3 ve RN5 in ödem yapıcı potansiyelleri bu çalışmadan anlaşılabilmiştir. Ancak, sulu maserelerin formalin ile additif etkileşim göstererek ödem yapıcı etkiyi arttırdıkları görülmektedir. Yine tek başlarına pençe içine enjekte edilen sulu masereler RN1 ve RN9 un ödem yapıcı etkileri görülmektedir. Ne var ki, bu etki sadece RN1 için istatistiksel anlamlılık göstermektedir, RN9'un etkisi ise zayıf kalmaktadır.



Şekil 4.5. Farelerde "Tail-Flick" sonuçları

Tablo 4.3. Sıçan pençe ödemi testi sonuçları

Gruplar	Kontrol (0.dak)	60. dak.	90. dak.	6.saatt	24.saatt
Formalin	2.56±0.14	2.39±0.17 p>0.1	2.53±0.10 p>0.1	2.64±0.06 p>0.1	2.87±0.08 p>0.05
Formalin (+SF)	2.45±0.13	2.78±0.13 p>0.05	2.44±0.12 p>0.1	2.71±0.13 p>0.1	2.62±0.12 p>0.1
Formalin (+RN9)	2.63±0.18	2.67±0.18 p>0.1	3.36±0.27 p>0.025	3.49±0.23 p>0.01	3.41±0.21 p>0.01
Formalin (+RN5)	2.82±0.15	3.32±0.20 p>0.025	3.66±0.24 p>0.01	3.36±0.17 p>0.025	3.23±0.09 p>0.025
Formalin (+RN1)	2.92±0.18	3.61±0.18 p>0.025	3.88±0.22 p>0.01	3.72±0.21 p>0.01	3.02±0.27 p>0.1
Formalin (+RN3)	3.18±0.15	4.24±0.20 p>0.005	3.88±0.17 p>0.01	4.64±0.28 p>0.005	4.61±0.19 p>0.05
Formalin (+%50Alk.)	2.62±0.13	3.88±0.39 p>0.01	3.94±0.28 p>0.005	4.49±0.32 p<0.005	3.34±0.19 p>0.01
SF	2.71±0.08	2.84±0.09 p>0.1	2.82±0.07 p>0.1	2.68±0.14 p>0.1	2.78±0.15 p>0.1
RN1	2.75±0.18	3.27±0.14 p>0.025	3.23±0.12 p>0.025	3.31±0.19 p>0.05	3.28±0.19 p>0.05
RN9	2.61±0.21	2.95±0.28 p>0.1	2.98±0.17 p>0.1	3.15±0.20 p>0.05	2.83±0.19 p>0.1

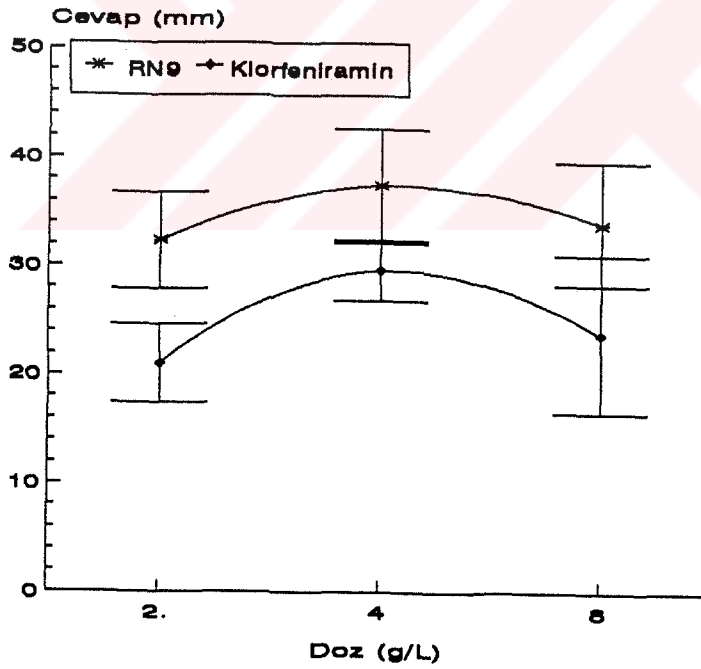
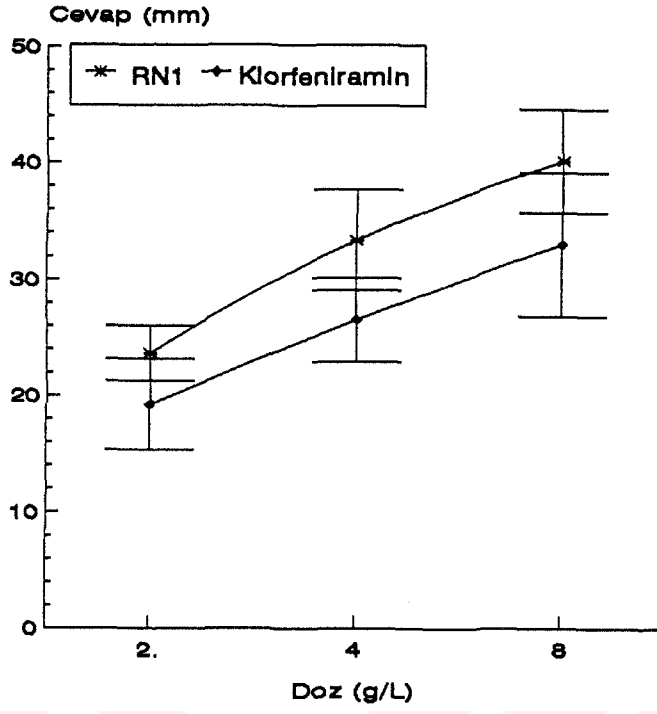
4.6. İzole Organ Banyosu Deney Sonuçları

Sulu *D. albus* masereleri RN1 ve RN9, kobay ileumunda doza bağımlı kasılmalar oluşturmuştur. Bu kasılmaların boyut olarak histaminden çok daha küçük olduğu görülmüştür. Bu çalışmada *D. albus*'un daha öncede literatürde verilen bu etkisinin histamin benzeri bir etki veya histamin salıverici bir etkiden kaynaklandığı varsayılarak, histamin ile karşılaştırılarak ve histamin reseptör antagonisti klorfeniramin, mast hücrelerinden histamin salınımını etkileyen 48/80 maddesi ve mast hücresi inhibitörü ketotifen kullanılarak kobay ileumu çalışmaları yapılmıştır.

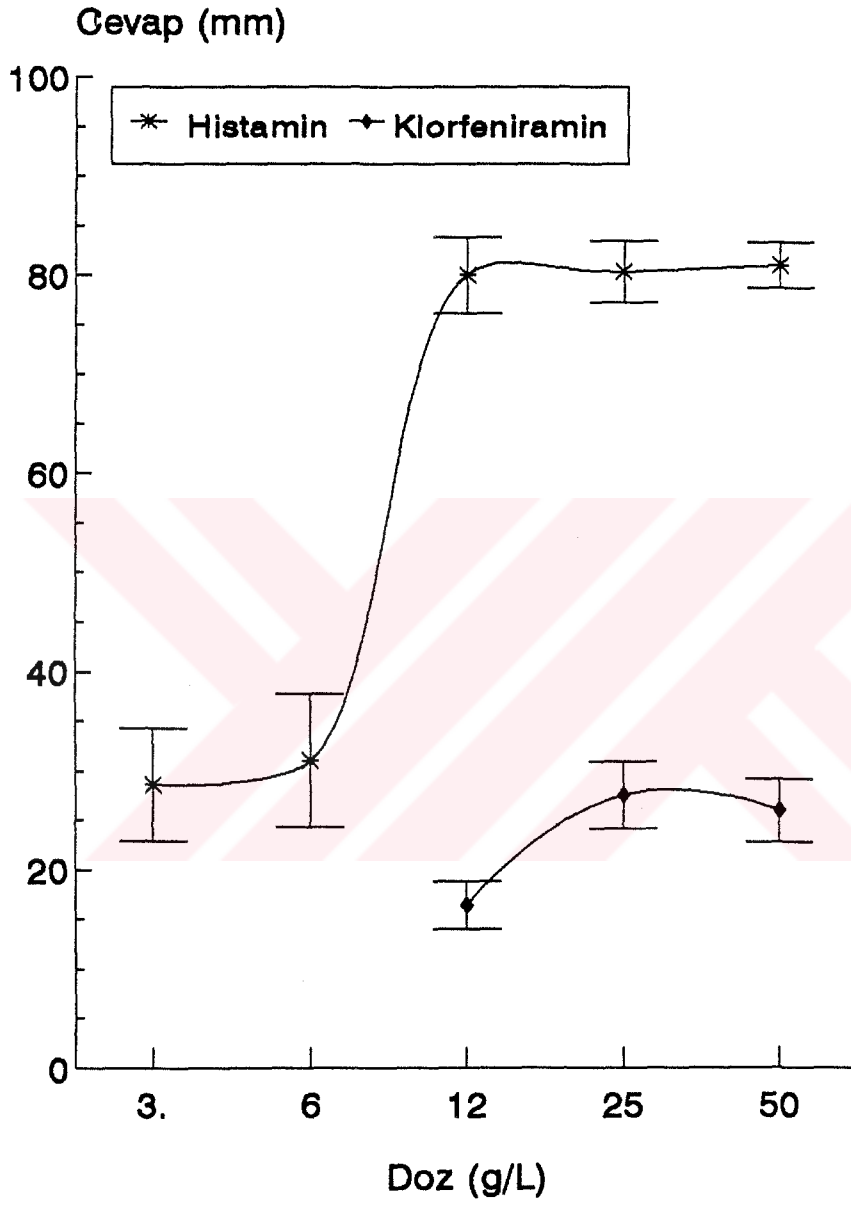
RN1 ve RN9'un kobay ileumundaki kastırıcı etkisi klorfeniramin (10^{-8} g/L) ile azalmış olmasına karşın güçlü bir inhibisyon sağlayamamıştır (Sekil 4.6). Çünkü, klorfeniraminin bu dozu histamin cevaplarında çok belirgin bir azalmaya neden olmuştur (Sekil 4.7).

Bir mast hücresi stabilizatörü olan ketotifen 3.09×10^{-4} g/L ve 3.09×10^{-6} g/L dozlarda RN1 ve RN9'u belirgin biçimde antagonize etmiştir (Sekil 4.8, 4.9). Ancak aynı dozlardaki ketotifen, histamin cevaplarını hemen hemen tümüyle ortadan kaldırdığı gözlenmiştir (Sekil 4.10).

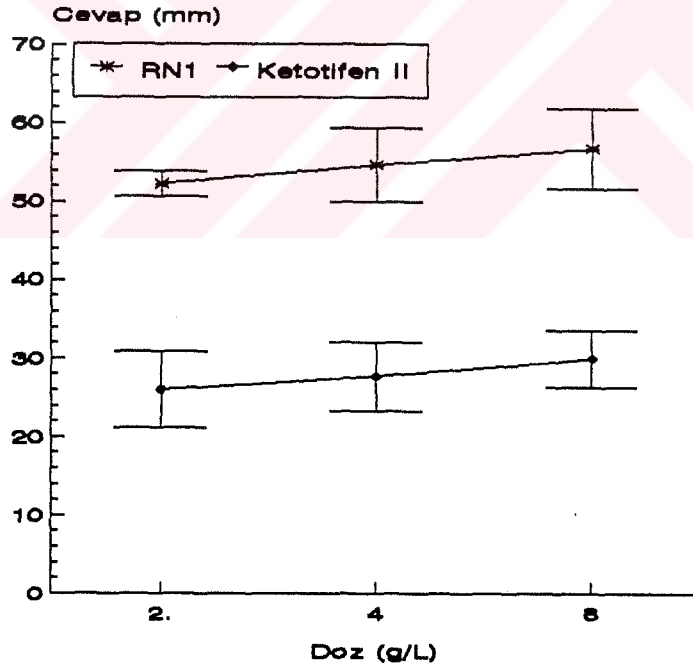
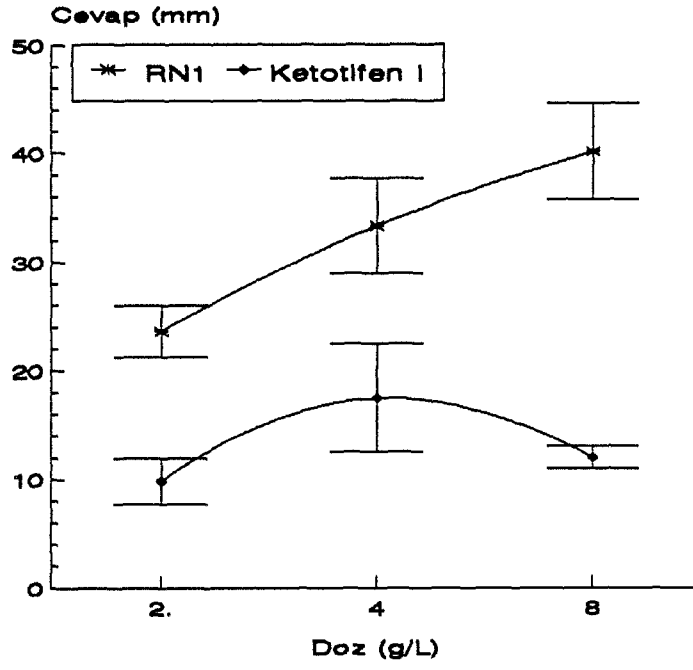
48/80 maddesi (3×10^{-2} g/L) ise RN1 ve RN9'un kastırıcı etkilerini hafif bir ölçüde azaltmıştır (Sekil 4.11). Tablo 4.4. de maksimum kasılma cevapları ve % inhibisyon değerleri verilmiştir.



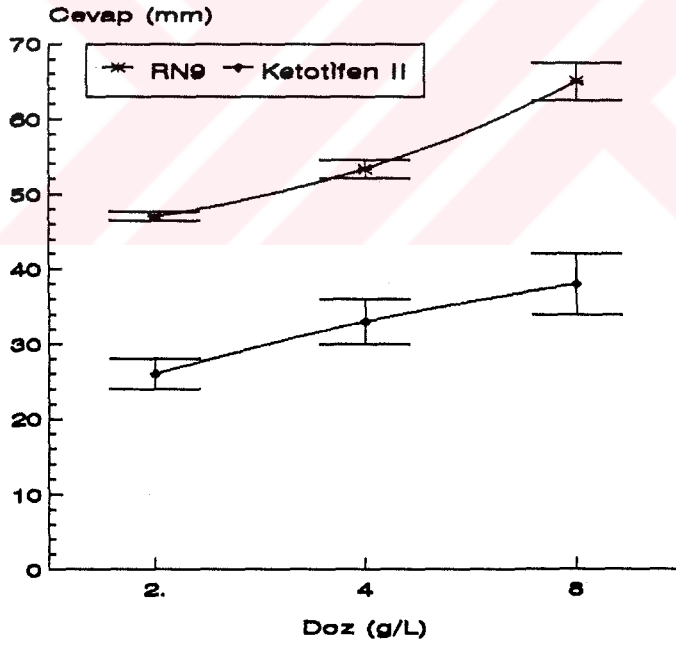
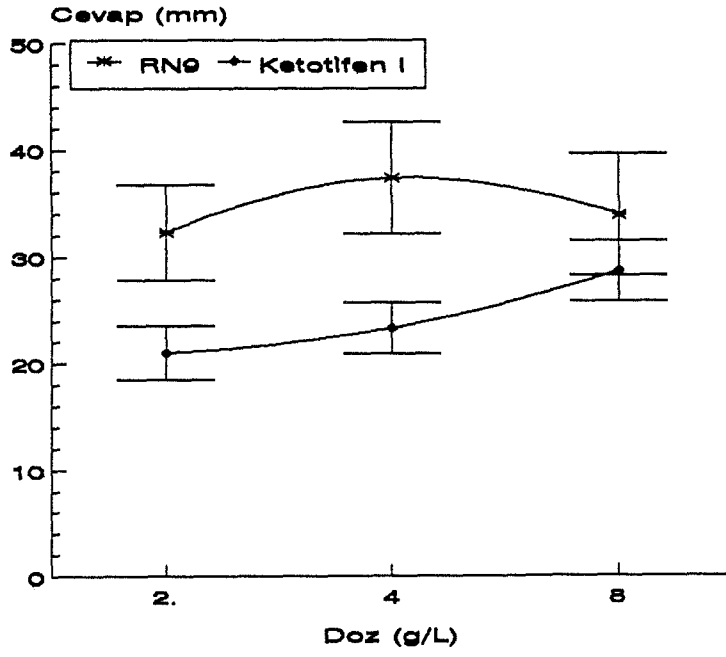
Şekil 4.6. Kobay ileumunda RN1 ve RN9' un kastırıcı etkisi üzerine klorfeniraminin etkisi (Klorfeniramin 10^{-8} g/L)



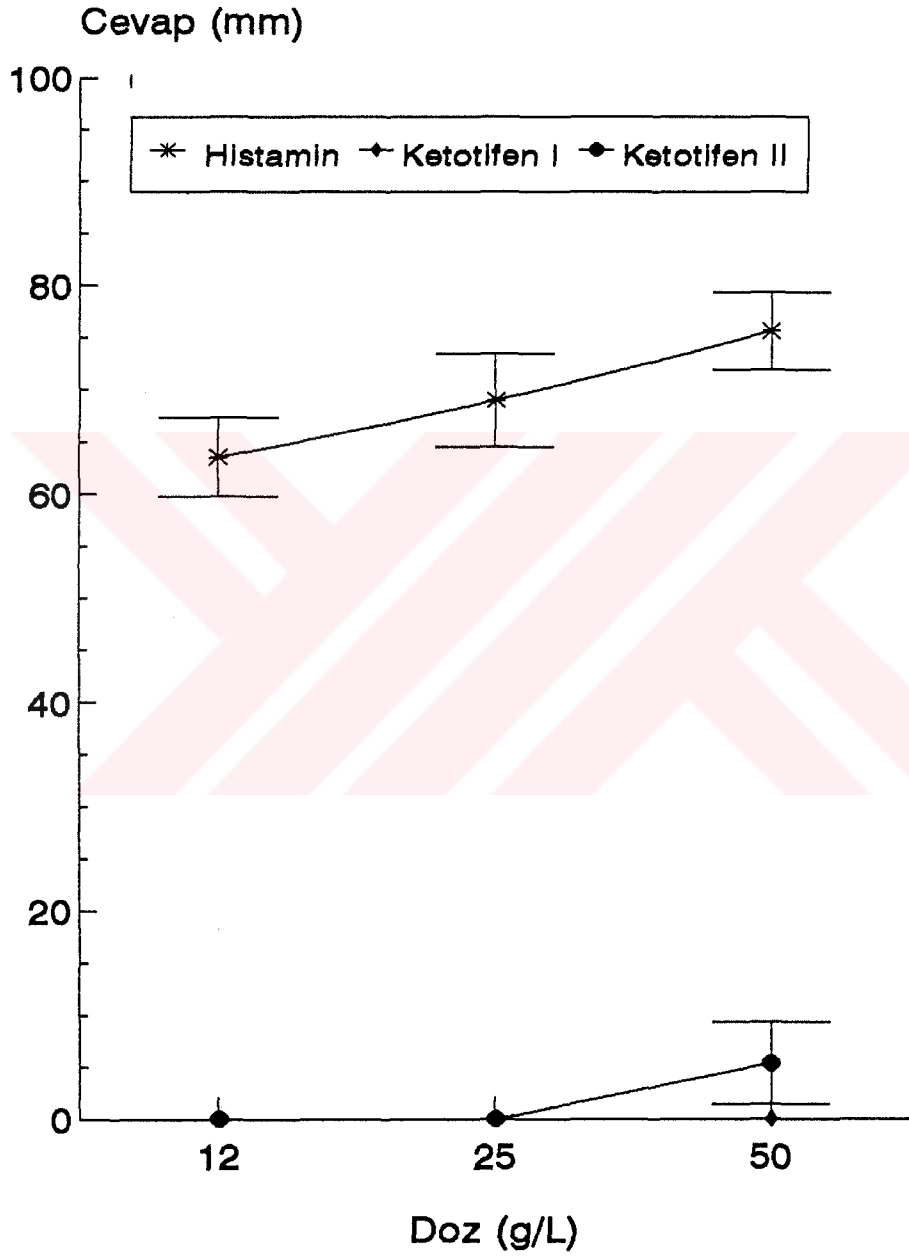
Şekil 4.7. Kobay ileumunda histaminin kastırıcı etkisi üzerine klorfeniraminin etkisi (Klorfeniramin 10^{-8} g/L)



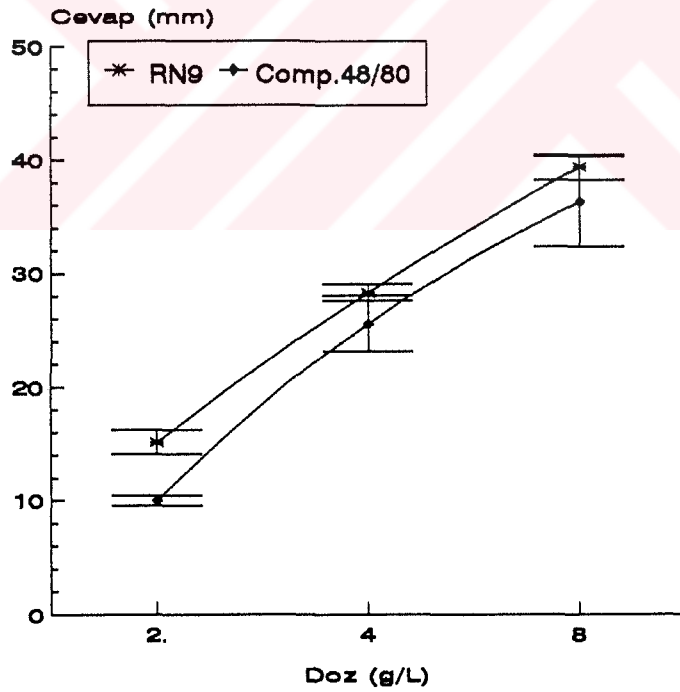
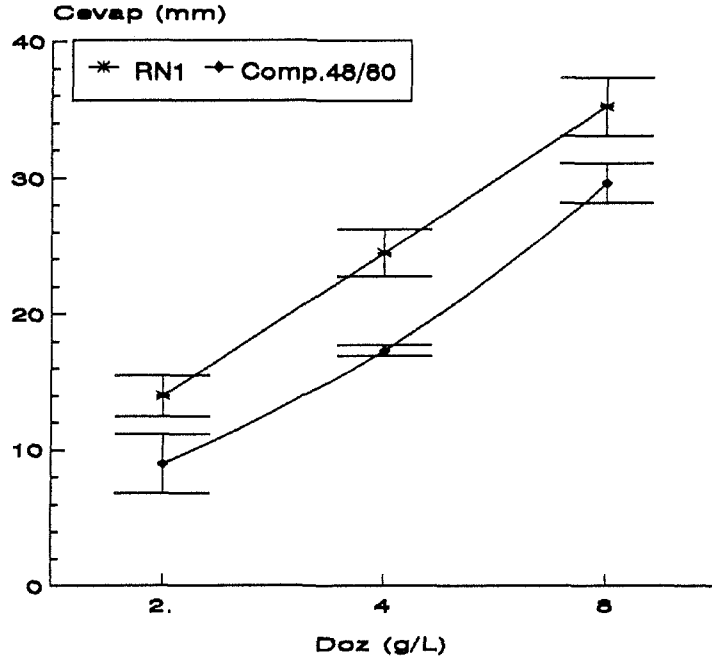
Şekil 4.8. Kobay ileumunda RN1' in kastırıcı etkisi üzerine ketotifenin etkisi (Ketotifen I: 3.09×10^{-4} g/L ve ketotifen II: 3.09×10^{-6} g/L)



Şekil 4.9. Kobay ileumunda RN9' un kastırıcı etkisi üzerine ketotifenin etkisi (Ketotifen I: 3.09×10^{-4} g/L ve ketotifen II: 3.09×10^{-6} g/L)



Şekil 4.10. Kobay ileumunda histaminin kastırıcı etkisi üzerine ketotifenin etkisi (Ketotifen I: 3.09×10^{-4} g/L ve ketotifen II: 3.09×10^{-6} g/L)



Şekil 4.11. Kobay ileumunda RN1 ve RN9' un kastırıcı etkisi üzerine 48/80 maddesinin etkisi (48/80 Maddesi: 3×10^{-2} mg/L)

Tablo 4.4. Maksimum Kasılma Cevaplarında % İnhibisyon Değerleri

HİSTAMİN			RN1		RN9	
	ORTALAMA (mm)	% İnhibisyon	ORTALAMA (mm)	% İnhibisyon	ORTALAMA (mm)	% İnhibisyon
Kontrol	81.16±1.67	-	42.21±3.27	-	43.41±4.06	-
Klorfeniramin 2.10 ⁻⁶ g/L	25.83±3.2 p<0.005	%68.17	33±6.18 p>0.1	%21.82	23.8±7.24 p>0.05	%45.17
Ketotifen 3.09x10 ⁻⁶ g/L	5.33±3.92 p<0.005	%93.43	30±3.60 p>0.05	%28.92	38±4.06 p>0.1	%12.46
Ketotifen 3.09x10 ⁻⁴ g/L	0 p<0.005	%100	12±1 p>0.01	%71.57	28.66±2.85 p>0.1	%33.97
Comp.48/80 3x10 ⁻² g/L)	73.77±3.81 p>0.1	%9.11	29.66±1.45 p>0.1	%29.73	36.33±6.83 p>0.1	%16.31

4.7. Histolojik Deney Sonuçları

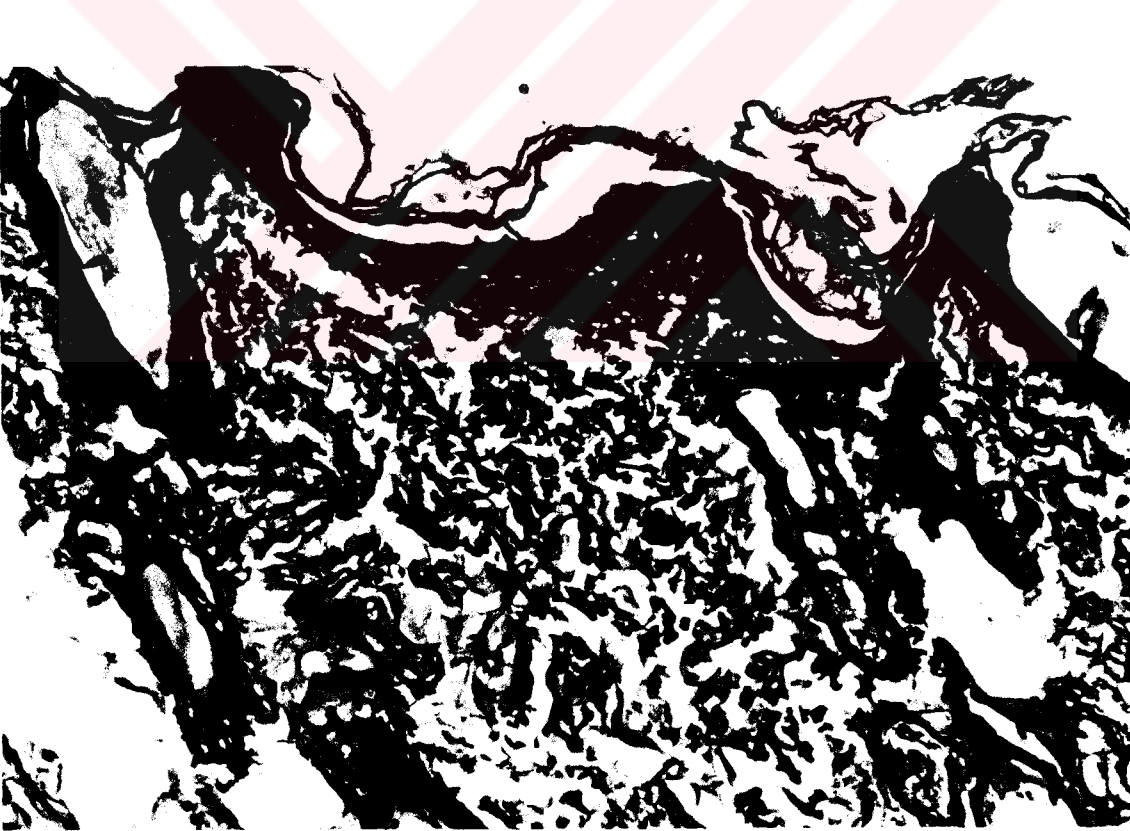
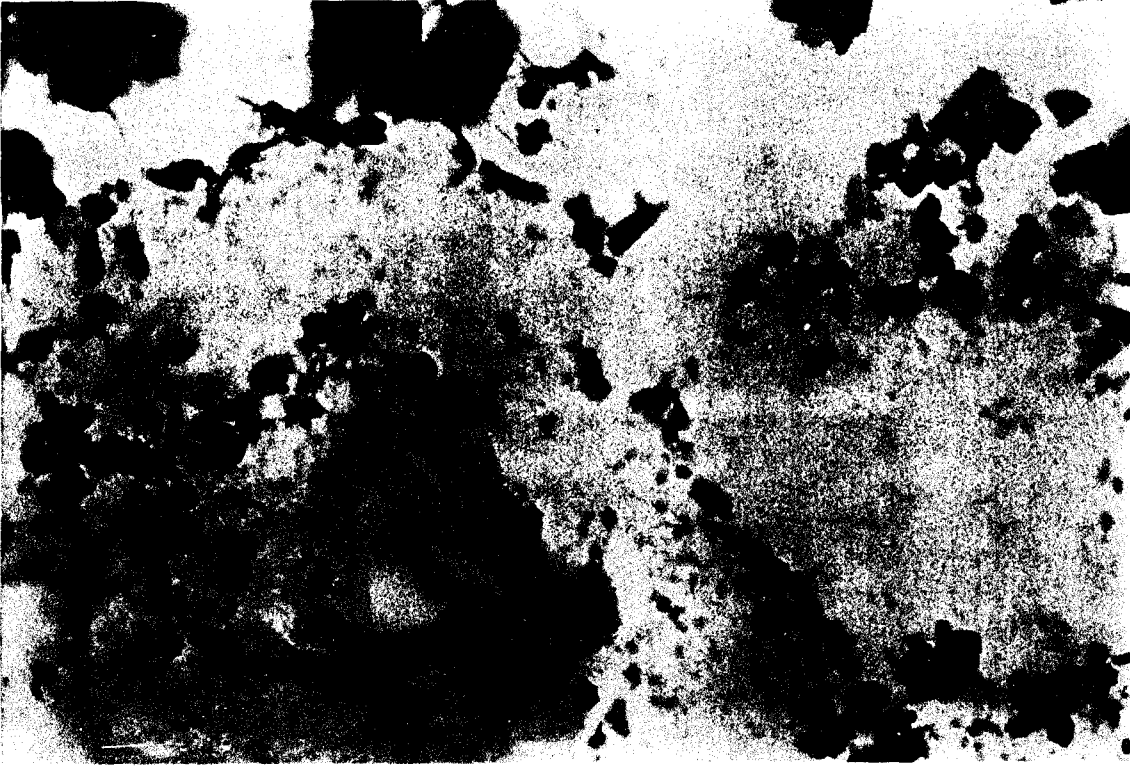
Kontakt dermatit deneylerinde dermatit yapıcı etkisi diğerlerinden fazla olan RN3 ve RN9 maddeleri seçilerek bu grup deneylerde incelendi. Kobay derisine enjekte edilen bu maddelerin dokuda meydana getirdiği değişiklikler gözlemlendi. Ancak beklediğimiz gibi bu maddelerin mast hücreleri üzerine bir etkileri görülmemiştir. Bunun yanı sıra dermiste ve epidermiste önemli yapı değişiklikleri de görülmemiştir.

Bununla birlikte %95'lik alkol ile RN9'un 24. saat preparatlarında hipodermiste eksudatif (akut) formda inflamasyon ve polimorf nükleer hücre infiltrasyonu (PMN) görülmektedir (Şekil 4.12 ve 4.13). Yine RN9'un 24.saat preparatında dermiste hiç mast hücresi görülmezken, intermusküler alanda tek tük mast hücresine rastlanıyor. %95'lik alkol 48. saat preparatında da aynı özellikler görülmektedir. Serum fizyolojik uygulanmış deride ise normal epidermis ve dermis komponentleri görülmektedir





Şekil 4.12. Etilalkol (%96)- 24.saat- Hipodermiste eksudatif formda inflamasyonu (polimorf nükleer hücre infiltrasyonu -PMN-) görülmektedir. H.E.X132 (üst resim)
Etilalkol (%96)- 48. saat- Dermiste normal yapı görülmektedir (alt resim)



Şekil 4.13. RN9- 24. saat- Hipodermiste eksudatif formda inflamasyonu (polimorf nükleer hücre infiltrasyonu -PMN-) görülmektedir. H.E.X132 (üst resim)
RN9- 48. saat - Normal epidermis ve dermis yapısı görülmektedir (alt resim)



Şekil 4.14. SF- 24. saat Normal epidermis ve dermis yapısı görülmektedir.H.E. X 66

5. TARTISMA

Fitofotodermatite yol açtığı bildirilen (4, 5, 6) *D. albus*'un dermatitle ilgili etkileri deneysel modeller kullanılarak bu çalışmada araştırılmıştır. Kobaylar kullanılarak yapılan deneylerde meyva ve yapraklardan hazırlanan sulu ve alkollü maserelerin dermatit yapıcı etkisi DNCB ile karşılaştırıldığında zayıf bir dermatit meydana getirdiği gözlenmiştir. Bu deneyler sırasında ultraviyole (UV) ışığın katkısını araştırmak amacı ile hayvanlar bir saat öğle güneşi altında tutulmuştur. Bu şekilde vak'a takdimlerinde bildirilen fitofotodermatitin deneysel bir modeli oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu çalışmalarda elde edilen gözlemler *D. albus*'un literatürde belirtilen fotodermatit yapıcı etkisini doğrulamaktadır.

Daha sonra yapılan çalışmalar ile fotodermatit etkisinin niteliği çeşitli testlerle araştırılmıştır. Buna göre kobay ileumunda, *D. albus*'un sulu masereleri RN1 ve RN9'un kastırıcı etkilerine bakılmıştır. Sulu maserelerin kastırıcı etkileri ilk bakışta histamin ve/veya histamin salıverici bir etkinin söz konusu olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, gerek klorfeniramin gerekse 48/80 maddesinin bu masereler ile oluşan etkiyi yeterli düzeyde antagonize edememesi bu olasılığı zayıflatmaktadır. Çünkü klorfeniraminin 10^{-8} g/L konsantrasyondaki dozu histamin etkisini büyük ölçüde antagonize etmektedir. Maserelerin kastırıcı etki boyutunun histamine göre daha düşük olduğu da göz önüne alınırsa maserelerin etkisinin, histamin etkisinden çok fazla önemli olmadığı anlaşılmaktadır.

Ketotifenin kobay ileumunda RN1 ve RN9'un etkilerini önemli düzeyde antagonize etmesine karşın histamin cevaplarında da yüksek düzeyde bir inhibisyon ortaya çıkarması bu olaylarda non-spesifik bir antagonistik etkinin rolü olduğunu göstermektedir. Çünkü, ketotifen bir mast hücresi stabilizatörüdür ve teorik olarak histamin kasılmalarını inhibe etmemesi beklenir. Gerçekte ketotifenin fosfodiesteraz inhibisyonu yaptığı ve Ca^{2+} kanallarını antagonize ettiği bilinmektedir (85).

Kobay ileumunda yapılan bütün deneyler göz önüne alındığında, RN1 ve RN9'un kobay ileumundaki kastırıcı etkilerinde histaminin aracılık ettiğini düşünmek olası değildir.

Histolojik çalışmalarda da deride *D. albus* maseresi enjekte edilen yerlerde fazla sayıda mast hücresi görülmemesinde yukarıdaki bulguları destekler niteliktedir. Çünkü, *D. albus*'un fotodermatit yapıcı etkisinde eğer histamin primer bir rol oynasaydı bu bölgede degranüle yada granüllü olmak üzere çok sayıda mast hücresi görülmesi gerekirdi. Ancak enjeksiyon bölgesinde lökosit infiltrasyonu gözlenmektedir. Bu ise bir inflamasyonun belirtisidir. Bu durum, sıçan pençe ödemi deneylerinde de kanıtlanmıştır. Çünkü, denenen sulu masereler formalinin ödem oluşturucu etkilerini arttırmaktadır ve tek başlarına uygulandıklarında da zayıf bir ödem yapıcı etki oluşturmaktadır.

ödemi deneylerinde de kanıtlanmıştır. Çünkü, denenen sulu masereler formalinin ödem oluşturucu etkilerini arttırmaktadır ve tek başlarına uygulandıklarında da zayıf bir ödem yapıcı etki oluşturmaktadır.

Yine, bu gözlemlerle bağlantılı olarak bitkinin aljezik etkisinin olup olmadığı "Tail-flick" testi ile araştırıldığında maserelerin hiç birinin belirgin bir aljezik veya analjezik etkisi görülmemiştir.

Akut letal toksisite testlerinde de bitkinin toksisitesinin olmadığı görülmüş, hayvanlarda belirgin bir kaşınma ve sedasyon dikkat çekmiştir. Bu sedasyon aynı zamanda yürütülen yüzme testi ile de doğrulanmıştır. Çünkü, sulu masereler kullanılarak yüzme testi uygulandığında farelerin yüzme performansı belirgin bir azalma göstermiştir. Tüm bu gözlemler bir bütün olarak değerlendirildiğinde *D. albus*'la ilgili klinik vakalarda görülen fitodermatit bu çalışma kapsamında yapılan deneylerle doğrulanmıştır. Ancak mekanizması tam olarak ortaya çıkarılamamış, sadece histaminin bu reaksiyondaki rolünün ancak minimal düzeyde olabileceği saptanmıştır.

Bu noktada prostaglandin yada lökotrienler gibi allerjik ve inflamatuvar mediatörlerin varlığının düşünülmesi gerekmektedir. Ancak bu varsayımın daha farklı ve ileri incelemelerle araştırılması gereklidir.



KAYNAKLAR

- 1) Davis, P.H.: Flora of Turkey, vol. 2, 1967, Edinburgh University Press.
- 2) Makaklı, B.: Tıbbi Bitkilerimizi Değerlendirelim, 1982, Akgün Yayınevi Yalova, İstanbul
- 3) Başer, K.H.C., Koşar, M., Malyer, H. and Özek, T.: The essential oil composition of *Dictamnus albus* from Turkey. *Planta Med.*, 60: 481-82, 1994
- 4) Holtom, J. A. and Hylton, W.H. : The Complete Guide to Herbs, 1979
- 5) Sommer, R.G. and Jillson, O.F.: Phytophotodermatitis (Solar Dermatitis from Plants), *The New England Journal of Medicine*, 276 (26), 1484-86, 1967
- 6) Cummer, C.L. and Dexter, R.: Dermatitis caused by *D. albus* (Gas Plant), *JAMA*, 109(7), 495-97, 1937
- 7) Güley, M. ve Vural, N.: Toksikoloji, 1978, Ankara Üniv. Basımevi, Ankara
- 8) Dökmeci, İ: Toksikoloji, 1988, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul
- 9) Guyton, A.C.: Textbook of Medical Physiology, 1986, Philadelphia, USA.
- 10) BİLGE, H.: *Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi*, 1993; İzmir
- 11) Kılıçtuğay, K.: İmmünolojiye Giriş, 1991, Güneş Kitabevi, Bursa
- 12) Stites, D. P. and Terr, A. I.: Basic and Clinical Immunology, 1991, 7th. Edition, USA
- 13) Kimball, J.W.: Introduction to Immunology, 1983, Macmillan Publishing Co., New York, USA.
- 14) Bilgehan, H.: Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi, 1992, 5.Baskı, İzmir
- 15) Kaplan, A.P. and Silverberg, M.: Mediators of Inflammation: An Overview. *Meth. Enzymol.*, 163: 3-23, 1988
- 16) Kayaalp, O.: Tıbbi Farmakoloji, cilt I, 1989, Feryal Matbaası, Ankara
- 17) Roitt I., Brostoff, J., Male, D.: Immunology, 1989, Gower Medical Publishing, London, England
- 18) Kayaalp, O.: Tıbbi Farmakoloji, Cilt III, 1989, Feryal Matbaası, Ankara
- 19) Abbas, KA., Litchman, A.H., Poher, J.S.: Cellular and Molecular Immunology, Ed. Wonsiewicz, M.J., 1991, W.B. Saunders Company, USA
- 20) Falus, A. and Meretey, K.: Histamine: an early messenger in inflammatory and immune reactions, *Immunology Today*, 13(5), 154-56, 1992
- 21) West, G.B.: Histamine release from isolated and intact mast cells of rats, *Int. Archs Allergy Appl. Immun.*, 66, 225-28, 1981
- 22) Aas, K.: Biochemical and immunological basis of bronchial asthma, *Triangle*, 17(314), 103-106, 1978

- 23) Kayaalp, O.: Tibbi Farmakoloji cilt II, 1990, Feryal Matbaası, Ankara
- 24) Roitt,I.: Temel İmmünoloji, Çev:Prof. Dr. Asuman Müftüoğlu, 1978, İstanbul
- 25) Criepp, L.H.: Allergy and Clinical Immunology, 1976.
- 26) Dermatoloji El Kitabı, Hacettepe Üniversitesi yayınları, A/63
- 27) Eser, S.: Klinik Fizyopatoloji, 1980, Filiz Kitabevi, İstanbul
- 28) Gülmezoğlu, E.: Bağışıklığın Temelleri, H.Ü.Yayınları A/16, 1979
- 29) Atmanoğlu, N.: Kontakt Dermatit, 1988, Hürriyet Ofset, İstanbul
- 30) Adams, M.R.: Occupational Contact Dermatitis. J. B. Lippin - cott. Company Phi. and Toronto, 1969
- 31) Bay, P.H.: A risk assesment process for allerjik contact sensitization. Fd. Chem. Toxic., Vol 27(7): 479-489, 1989
- 32) Tanker, M.; Tanker, N.: Farmakognozi, cilt II, Roman basımevi İst.
- 33) Cronin, E.: Contact Dermatitis, 1980, Churchill Livingston, Edinburg, Philadelphia, Newyork
- 34) Mitchell, J.C.: Contact allergy from plants. In: Recent advances in phytochemistry, Vol:9, ed. Runeckles, V.C., Newyork and London: Plenum Press. 1975
- 35) Mitchell, J.C.: Contact sensitivity to *Tulipa* and *Alstromeria*. *Contact Dermatitis Newsletter*, 16, 506, 1974
- 36) Bleumink, E.; Nater, J.P.: Contact dermatitis in a gardener caused by daffodils. *Berufsdermatosen*, 22, 123, 1974
- 37) Orris, L.:Cashew nut dermatitis. *Newyork State Journalof Medicine*, 58, 2799, 1958
- 38) Fisher, A.A.: Contact Dermatitis. 405, 1986, Philadelphia, USA.
- 39) Epstein, W.L.: Rhus dermatitis. *Pediatric Clinics of North America*, 6, 843, 1959
- 40) Stanton, D.L., Wilson, J.W.:Rhus dermatitis. An unusual case caused by atomized spray. *Cutis*, 8, 553, 1971
- 41) Baytop, T.: Türkiye'de Zehirli Bitkiler Bitki Zehirlenmeleri ve Tedavi Yöntemleri. 1989, İstanbul üniversitesi yayınları No:3560, İstanbul
- 42) Van Hecke, E.: Contact sensitivity to vincamine tartarate. *Contact Dermatitis*, Vol 7, no 1, 1981
- 43) Mccord, C.P: The occupational toxicity of cultivated flowers. *Industrial Medicine and Surgery*, 31, 365, 1962
- 44) Mobacken, H.: Allergic plant dermatitis from *Scindapsus aureus*, *Contact Dermatitis*, 1, 60, 1975

- 45) Schreiber, M.M., Shapiro, S.I., Berry, C.Z.: *Cactus granulomas* of the skin: an allergic phenomenon. *Archives Dermatology*, 104, 374, 1971
- 46) Polunin, I.: Pineapple dermatosis. *British journal of Dermatology*, 63, 441, 1951
- 47) Cookson, J.S., Lawton, A: Hop dermatitis in Herefordshire. *British Medical Journal*, 2, 376, 1953
- 48) Paulsen, E.: Compositae Dermatitis: a survey, *Contact Dermatitis*, 26: 76-86, 1992
- 49) Krook, G.: Contact dermatitis from *Lactuca sativa* (lettuce) and *Cichorium* (endive) simultaneous occurrence of immediate and delayed allergy as a cause of contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 3, 27, 1977
- 50) Ketel, W.G. van: A cauliflower allergy. *Contact Dermatitis*, 1, 324, 1975
- 51) Mitchell, J.C., Dupius, G.: Allergic contact dermatitis from radish *Raphanus sativus*. *British Journal of Dermatology*, 91, 183, 1974
- 52) Calnan, C.D.: Petty spurge (*Euphorbia peplus*). *Contact Dermatitis*, 1, 128, 1975
- 53) Dorsey, C.S.: Plant dermatitis in California. *California Medicine*, 96, 412, 1962
- 54) Sertoli, A., Fabbri, P., Campolmi, P., Panconesi, E.: Allergic contact dermatitis to *Salvia officinalis*, *Inula viscosa* and *Conyza bonariensis*. *Contact Dermatitis*, 4, 314, 1978
- 55) Wilkinson, S.M., Beck, M.H.: Allergic contact dermatitis from menthol in peppermint. *Contact Dermatitis*, 30: 42, 1994
- 56) Cheminat, A., Stampf, L. and Benezra, C.: Allergic contact dermatitis to Laurel (*Laurus nobilis* L.): Isolation and identification of haptens, *Arch. Dermatol. Res.*, 276:178-181, 1984
- 57) Seçmen, Ö., Gemici, Y. et al.: Tohumlu Bitkiler Sistematiği, 1992, Ege Ün. Fen Fak. Kitaplar Serisi No:116, İzmir
- 58) Hijort, N., Petersen-Roed, J.: Occupational protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermatitis*, 2, 28, -42, 1976
- 59) Murat, A.: Klinik Dermatoloji ve Veneroloji Ders Kitabı. 3. Baskı, 1981
- 60) Levine, N., Owens, C., Kligman, A. M. and Forlot, P.: Effectiveness and safety of bergapten in sunlight-induced cutaneous pigmentation, Fitzpatrick, T. B. Forlot, P., Pathak, M.A and Urbach, F. (Eds.), John Libbey Eurotext, 1989, p.73-, Paris
- 61) Calnan, C.D.: Rose madder paint (dihydroxyanthraquinone). *Contact Dermatitis Newsletter*, 13, 381, 1973
- 62) Edelson, R.L.: Light-activated Drugs. *Scientific American*, 254(2): 50-57, 1988
- 63) Suhonen, R.: Phytophotodermatitis. An experimental study using the chamber method. *Contact Dermatitis*, 3, 267, 1977

- 54) Bruce Pearson, R.S.: Potato sensitivity, an occupational allergy in housewives. *Acta Allergologica*, 21, 507, 1966
- 55) Baer, R., Harber, L.C.: *JAMA.*, 192-990, 1965
- 56) Meckes-Lozoya, M., Gaspar, I.: Phototoxic effect of methanolic extracts from *Porophyllum macrocephalum* and *Tagetes erecta*, *Fitoterapia*, LXIV(1), 35-41, 1993
- 57) Leopold, C.J.C., Tunnessen, W.W.: Pictures of Month. *AJDC*, 147: 311-12, 1993
- 58) Cronin, E.: Photosensitisers. Contact Dermatitis, Churchill Livingstone. Edinburgh London and Newyork, 1980
- 59) Chan, G.F.Q., Prihoda, M., Towers, G.H.N., Mitchell, J.C.: Phototoxicity evoked by alpha-terthienyl. *Contact Dermatitis*, 3, 215, 1977
- 70) Hetherington, A., Walker, E. and Johnson, B.E.: "In vitro studies of phototoxicity due to plants and plant materials". *Br.J.Dermatol.* 107 (Suppl. 22): 40-41, 1982
- 71) Von S.Engel, Horn, K. : Phytodermatosen durch *D. alba*, *S. europaea* und *Phyllodendron consanguineum*. *Dermatologische Monatsschrift Bd.*, 22-27, 1972
- 72) Fitzpathrick, T.B.: The psoralen story: photochemotherapy and photochemoprotection, Psoralens, 1989, p.5-, Paris
- 73) Lenk, W. : Akute toxitat von verschiendenen polysacchariden aus *Echinacea purpurea* an der maus. *Zeitschr. f. Phytother.*, 10: 49-51, 1989.
- 74) Lorke, D.: A new approach to practical acute toxicity testing. *Arch. Toxicol.*, 54: 275-287, 1983
- 75) Aydın, S., Öztürk, Y., Başer, K.H.C., Kırimler, N. ve Kurtar-Öztürk, N.: Effects of *Alcea pallida* L. (A.) and *Tilia argentea* Desf. ex. DC. infusions on swimming performance in mice. *Phytother. Res.*, 6: 219-220, 1992
- 76) Porsolt, R.D., Anton, G. and Jalfre, M.: Behavioral despair in rat: a new model sensitive to antidepressent treatments. *Eur. J. Pharmacol.*, 47: 379-391, 1978
- 77) Bhargava, K.P. and Sigh,N.: Antistress activity of *Ocimum sanctum*. *Linn. Indian J.Med. Res.*, 73: 443-451, 1981,
- 78) Dhawan, B.N.: Evaluation of acute toxicity and CNS effects of natural products. Eskişehir, p.15-38, 1993
- 79) Magnusson, B. and Kligman, A.M.: Allergic contact dermatitis in the guinea pig, Identifications of Contact Allergens, Charles C. Thomas (Ed.), Springfield, Illinois, USA, 1969, p. 1-12,
- 80) Nowak, A. and Birecka, I.: Bradykinin as a factor damaging skin in guinea pigs. *Archivum Immunologiae et. Therapiae Experimentalis*, 20, 781-86, 1972

- 81) Morison, W.L., Parrish, J.A., Woehler, M. E. and Bloch, K.J.: The influence of ultraviolet radiation on allergic contact dermatitis in the guinea pig. I. UVB radiation. *Brit. J. Dermatol.*, 104: 161-164, 1981
- 82) Oskay, E., Aksu, F., Cingi, M.İ., Erol, K. and Fidan, M.: Analgesic and anti-inflammatory effects of some benzanilides, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 78(6), 460-61, 1989
- 83) Arntzen, F.C. and Briseid, K.: Inhibition of carrageenin-induced rat paw oedema by catecholamines and amine-depleting drugs. *Acta pharmacol. et toxicol.* 32, 179-192, 1973
- 84) Fontaine, J., Ouedraogo, C., Famaey, J.P.: A study of the effect of 8-aminoquinolines (primaquine, pamaquine, pentaquine) on the guinea pig isolated ileum. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 275(2): 217-30, 1985
- 85) Reynolds, J.E.F.: Martindale. The Extra Pharmacopoeia. p.1140, The Pharmaceutical Press, London, 1993.



ÖZGEÇMİŞ

1970 Ankara'da doğdu. 1987'de orta öğrenimini tamamladı. Aynı yıl Uludağ Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesine Biyoloji Bölümünü kazandı. 1991 yılında aynı fakülteden biyolog olarak mezun oldu. Aynı yıl Anadolu Üniversitesi Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezinde biyolog olarak göreve başladı. Halen bu görevine devam etmektedir.



1991 yılında aynı fakülteden biyolog olarak mezun oldu. Aynı yıl Anadolu Üniversitesi Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezinde biyolog olarak göreve başladı. Halen bu görevine devam etmektedir.